Ueber einige Derivate des R-Cocains.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen philosophischen Facultät

der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Edwin Stanton Faust

(A. B. Johns Hopkins University, 1890)

aus Baltimore, Md. U. S. A.

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

1894.

Ueber einige Derivate des R-Cocains.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen philosophischen Facultät

der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Edwin Stanton Faust

(A. B. Johns Hopkins University, 1890)

aus Baltimore, Md. U. S. A.

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

1894.

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Einhorn, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrath Prof. Dr. A. v. Baeyer für das freundliche Interesse, welches derselbe stets meinen Arbeiten entgegenbrachte, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Mit den Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung ist in dem letzten Decennium die Forschung mehr als je beschäftigt. Die Resultate, die bis jetzt vorliegen, sind noch recht dürftig; doch sind, trotz vieler Enttäuschungen, einzelne Gesetzmässigkeiten schon erkannt worden. Zahlreiche Chemiker sind damit beschäftigt, die Constitution von Alkaloiden zu ergründen; so Koenigs und Skraup beim Chinin, Pinner und Blau beim Nicotin, Einhorn und Liebermann beim Cocain, Knorr beim Morphin, Ladenburg und Merling beim Atropin. In einzelnen Fällen ist die Constitution schon ermittelt. Hofmann gebührt das Verdienst, diese Aufgabe beim Coniin gelöst zu haben.[1]) Nach ihm ist das Coniin α-Propylpiperidin. Den neueren erfolgreichen Untersuchungen von Roser[2]) verdanken wir die Constitutionserschliessung des Narkotins, und Goldschmidt[3]) hat in seinen umfassenden Arbeiten die Natur des Papaverins aufgeklärt.

Es ist eine längst bekannte Thatsache, dass den Alkaloiden physiologische Wirkung zukommt.

Beschäftigt man sich nun mit den Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung, so tritt die Frage auf, ob für diese Wirkung der ganze Complex des betreffenden Moleküls nothwendig ist. Manche Beobachtung spricht dafür, dass das nicht der Fall ist und dass vielmehr die von der Natur dargestellten Körper oft für die Wirkung gar nicht in Betracht kommende Atomgruppen, die nur als Ballast betrachtet werden können, enthalten. So hat z. B. das einfacher zusammengesetzte Homatropin vor dem Atropin manche Vorzüge voraus. Die physiologischen Eigenschaften eines Körpers beruhen also wahrscheinlich in vielen Fällen auf der Gegen-

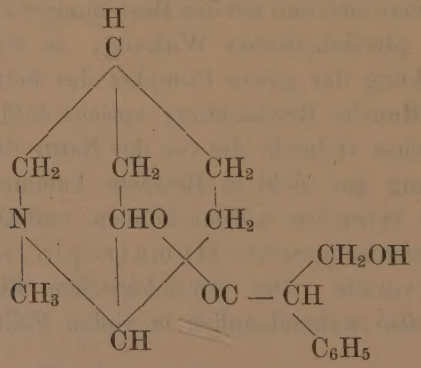
1) B. XIV, 705; XV, 2313; XVI, 558, 590; XVII, 825; XVIII, 5, 109.

2) A. 245, 311; 247, 167; 249, 156; 254, 334.

3) M. 4, 704; 6, 372, 667, 954; 7, 485; 8, 510; 9, 42, 327, 349, 679, 762, 778; 10, 673, 692.

wart von ganz bestimmten Atomgruppen. Demnach sollte man denn auch erwarten, dass es unter günstigen Umständen gelingen würde, durch Einführung physiologisch activer Gruppen die Wirkung künstlicher oder natürlicher Arzneistoffe einerseits zu erhöhen, andererseits durch Einführung physiologisch inactiver Gruppen dieselbe zu paralysiren, d. h. zu verringern oder ganz zu vernichten. Das gelingt nun auch in der That. Als Beispiel für ersteren Fall möge die Einführung von Aethoxyl in den Benzolkern des Acetanilids dienen, wodurch das wirksamere Phenacetin entsteht; als Beispiel für das Zweite, die Chininschwefelsäure. Die Wirkung des Chinins ist jedem bekannt; höchst merkwürdig ist nun, dass die Chininschwefelsäure nicht die geringste antipyretische Wirkung zeigt.

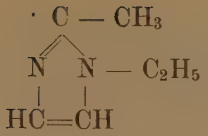
Wenn man nun auch annehmen darf, dass gewisse Atomgruppirungen bestimmte physiologische Effekte hervorrufen können, so darf man andererseits von der physiologischen Wirkung einer Substanz keinen Rückschluss auf ihre Constitution machen; man muss sich immer vergegenwärtigen, dass die verschiedenartigsten chemischen Verbindungen im Stande sind die gleiche Wirkung hervorzurufen. So bewirken z. B. Chinin, salicylsaures Natron, Phenacetin, Thallin und Antipyrin, die unter sich von möglichst verschiedener Constitution sind, doch den gleichen physiologischen Effekt, nämlich Temperaturerniedrigung. Weitere Beispiele dafür, dass ganz verschiedenartig constituirte Körper die gleiche physiologische Wirkung ausüben können, sind die folgenden. Die specifischen Wirkungen von Atropin und der ihm nahe stehenden Tropeïne sind genau bekannt; auch ihre Constitution ist jetzt fast vollständig aufgeklärt;



Merlings Atropin-Formel.

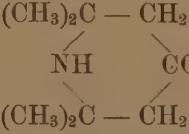
aber merkwürdiger Weise, wirkt das Oxaläthylin [1]),

1) H. Schulz, Arch. f. exp. Path. XIII, 304; XVI, 256.



welches aus Diäthyloxamid durch Einwirkung von PCl_5 und Reduction des zunächst entstehenden Amidchlorids dargestellt wird (Ann. 214, 257), also von weit verschiedener Constitution, ganz wie das Atropin. Wird in diesem Molekül ein Atom Wasserstoff durch Chlor ersetzt, so wird durch diese Veränderung auch die physiologische Wirkung in grossem Masse beeinflusst. Das Produkt wirkt dann wie Morphin, narkotisch auf das Gehirn, die mydriatische Wirkung ist verschwunden.

Bei seinen wichtigen Arbeiten über die Acetonbasen [1]) hat Heintz durch Einwirkung von Ammonik auf Aceton, das Triacetonamin

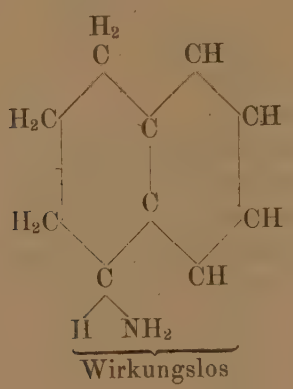


dargestellt und aus demselben ein Reductionsprodukt, das Triacetonalkamin $C_9H_{19}NO$ erhalten, welches Tetramethyloxypiperidin ist. Vor einigen Jahren hat nun Emil Fischer [2]) die Heintz'schen Arbeiten wieder aufgenommen und das Triacetonalkamin durch Stickstoffmethylirung in eine tertiäre Base verwandelt. Dieses Methylirungsprodukt verhält sich nun auch dem Tropin ähnlich und geht bei der Behandlung mit Mandelsäure — nach Art der Synthese der Tropeïne — in der That in einen Körper über, welcher in der menschlichen Pupille ausgesprochene Mydriasis erzeugt.

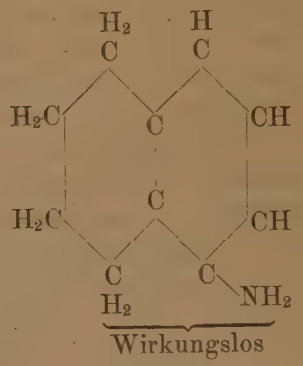
Sehr interressant sind auch die Verhältnisse zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung, welche Filehne und Stern [3]) bei den von Bamberger zuerst dargestellten hydrirten Naphtylaminen festgestellt haben. Es zeigen nämlich nur diejenigen β-Derivate, welche an dem die Amidogruppe besitzenden Ring hydrirt sind, gewisse physiologische Wirkungen, nämlich Erweiterung der Pupille, Verengung der Ohrgefässe und eine aussergewöhnliche Temperatursteigerung. Die α-Derivate, gleichviel an welchem der beiden Ringe die Hydrirung stattgefunden hat, zeigen

1) Ann. 189—214; 191, 122.
2) B. XVI, 2236; XVII, 1788.
3) Virch. Arch. 117—418.

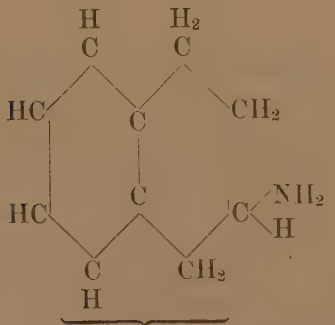
jenen specifischen Symptomencomplex nicht. Ist das einzelne Wasserstoffatom der Gruppe $C\begin{smallmatrix}H\\NH_2\end{smallmatrix}$ durch ein Alkyl ersetzt, so bleibt jene Wirkung ebenfalls aus.



Wirkungslos



Wirkungslos



Wirksam.

Nachdem Ladenburg[1]) das Atropin durch Vereinigung des Tropins mit der Tropasäure erhalten hatte, ersetzte er diese letztere auch durch andere organische Säuren. So erhielt er bei Anwendung der Mandelsäure (Phenyloxyessigsäure) das Oxytoluyltropeïn oder Homatropin. Seine mydriatische Wirkung ist ebenso energisch wie die des Atropins und bietet noch den Vorzug in 12—14 Stunden zu verschwinden, während diejenige des Atropins etwa acht Tage anhält. Ausserdem ist das Homatropin weniger giftig wie das Atropin. Aus diesen Gründen ist nun auch in der augenärztlichen Praxis dieses Tropeïn vielfach als Ersatz des Atropins in Gebrauch.

Nach der Besprechung der so verschieden constituirten, antipyretisch und mydriatisch wirkenden, natürlichen und künstlichen

1) B. XIII, 106, 1081, 1340; XV, 1026 Ann. 217, 74.

Arzneistoffen, seien nun folgende als Beispiel dafür erwähnt, dass auch zwei Körper sich in ihrer Constitution sehr ähnlich sein und doch bedeutend verschiedene physiologische Wirkungen hervorrufen können.

Schon durch Austritt der Elemente des Wassers aus dem Molekül eines Alkaloids können die physiologischen Eigenschaften bedeutende Veränderungen erleiden. Behandelt man Morphin mit Oxalsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder auch mit einer concentrirten Chlorzinklösung, so entziehen sie ihm, wenn sie es nicht in Condensationsprodukte verwandeln (Trimorphin, Tetramorphin), ein Molekül Wasser[1]) nach folgender Gleichung:

$$C_{17}H_{19}NO_3 = H_2O + C_{17}H_{17}NO_2.$$

Das Produkt dieser Reaction, das **Apomorphin**, ist eine amorphe Base mit ganz andern physiologischen Eigenschaften wie das Morphin; es ist kein Narkotikum mehr, sondern ein sehr energisches Brechmittel.

Verliert das Atropin die Elemente des Wassers[2]), so geht es in Apoatropin $C_{17}H_{21}NO_2$ über, welches nicht mehr mydriatisch wirkt und zu den tetanisirenden Giften gehört (Marcacci).

Gerade so wie durch Abspaltung gewisser Atomcomplexe aus complicirt zusammengesetzten physiologisch wirksamen Körpern neue Substanzen mit verändertem physiologischen Verhalten resultiren, gelingt es auch fast ausnahmslos, zumal bei fast allen bekannten Alkaloiden, durch Einwirkung von Halogenalkyl neue Additionsprodukte darzustellen, die durchgehends andere Wirkung haben.

Strychnin und Brucin erregen heftige Krämpfe. Addirt man aber Chlormethyl an den Stickstoff, so wirken sie nur noch lähmend. Nimmt man dieselbe Veränderung am Codeïn, Morphin, Thebain oder Nicotin vor, so sind die Produkte weit weniger giftig als die ursprünglichen Alkaloïde; die entstehenden quarternären Basen wirken dann curareartig, wie die meisten quartenären Basen überhaupt.

Die grössten Veränderungen in physiologischer Beziehung werden oft, wie man häufig nicht erwarten sollte, durch Austausch eines Atoms oder einer Gruppe gegen eine andere Atomgruppe, d. h. durch Substitution, hervorgerufen.

Das Cinchonin, welches ganz bedeutend schwächer wie Chinin wirkt, unterscheidet sich von letzterem durch den Mangel einer Methoxylgruppe.

1) Wright, Chem. News XIX, 289, 302; XXVII, 317. B. II, 286, 336. IV 121, V 336, 538, 1109, VI 828.

2) Pesci, Gaz. Chim. **11**, 538. **12**, 60, 285, 329. B. XV 530, 1198; XVI 243.

Sehr auffallende Unterschiede im physiologischen Verhalten zeigen manche Alkaloide, die Hydroxylgruppen besitzen, wenn der Hydroxylwasserstoff durch Alkyle ersetzt wird.

Morphin — $C_{17}H_{17}NO\begin{matrix}OH\\OH_3\end{matrix}$ — zeigt vorherrschend narkotische Wirkung.

Codeïn — $C_{17}H_{17}NO\begin{matrix}OH\\OCH_3\end{matrix}$ — und übrigens auch

Thebain — $C_{17}H_{15}NO\begin{matrix}OCH_3\\OCH_3\end{matrix}$ vorherrschend tetanische Wirkung.

Aehnlich ist Strychnin ($C_{15}H_{17}N_2O_2$) — C_6H_5 weit giftiger als sein Dimethoxylderivat, das Brucin: $(C_{15}H_{17}N_2O_2)C_6H_3(OCH_3)_2$.

Erwähnenswerth ist, dass das Thebaïn durch verdünnte Salzsäure in zwei isomere, amorphe Basen umgewandelt wird,[1]) Thebenin und Thebaïcin, welche in ihrer physiologischen Wirkung abgeschwächt sind.

Eine Reihe von Ammoniakderivaten kann auch als gutes Beispiel dafür dienen, wie durch Einführung gewisser Atomgruppen der Giftcharakter Veränderung erleiden kann.

Was das Ammoniak selbst betrifft, so ist es ein starkes Gift. Intravenös injicirt führt es in kurzer Zeit den Tod herbei. Seine Salze werden in der Heilkunde als nervenerregende Mittel angewandt. Das Trimethylamin dagegen zeigt nichts von solcher Wirkung und wird zur Heilung von Gelenkrheumatismus verwendet. Das Anilin als monosubstituirtes Ammoniak kann hier auch als Beispiel dienen.

Schon im Jahre 1843 schreibt (Ann. 47, 53) Hofmann: „Was die physiologische Wirkung des Kyanols anlangt, so erwähnt Runge, dass er Blutegel durch Einsenkung in Kyanolwasser getödtet habe. Ich versuchte seine Wirkung auf den Organismus an grösseren Thieren. Einem Kaninchen wurden etwa 0,5 g Oel mit dreimal so viel Wasser in den Schlund gespritzt; das Thier bekam heftige klonische Krämpfe, denen nach einigen Minuten sehr erschwertes und verlangsamtes Athmen und eine vollständige Erlahmung aller Kräfte folgte."

Grandhomme[2]) sagt über die physiologische Wirkung des Anilins: Das Anilin wirkt in erster Reihe auf das Centralorgan der Athmung; anfangs erregend, später lähmend.

1) Hesse, A. 153. 61. Suppl. 8, 262. 176, 196.
2) Die Theerfarbenfabr. d. Akt.-Ges. Farbw. vorm. M. L. & B.

Noch stärker wie Anilin wirken die Diamine; das Paraphenylendiamin bewirkt schon bei 0,1 g pro Kilogramm beim Hund Erbrechen, Diarrhoe, Diurese und Tod in zwei Stunden; Metaphenylendiamin in 12—15 Stunden. (Dubois und Vignon C. r. 107.) Auch die Toluylendiamine sind giftiger als die Toluidine. Phenylhydrazin $C_6H_5.HN.NH_2$ ist ein viel stärkeres Gift wie Anilin — $C_6H_5.NH_2$ und das Diamid, $H_2N.NH_2$ —, welches zuerst von Curtius und Jay[1]) durch Erwärmen von Triazoessigsäure mit Wasser oder Mineralsäuren dargestellt wurde, wirkt bei weitem am giftigsten. (Loew, B. XXIII, 3203.)

Vergleichen wir nun die Giftigkeit der Substanzen, die in den vorhergehenden Beispielen erwähnt wurden, so geht daraus hervor, dass die Amidogruppe grossen Einfluss auf Giftigkeit ausübt. Das Maximum dieses Effekts wird in dem Körper, der aus zwei Amidogruppen besteht, dem Diamid, erreicht. Auch in vielen andern Fällen ist nachgewiesen, dass die Amidogruppe Giftigkeit herbeiführt.

Wird nun die Amidogruppe verändert, wird ein Wasserstoffatom derselben durch Alkyl ersetzt, dann sollte man auch eine Abschwächung der durch sie hervorgerufenen Wirkung erwarten. In der That ist das der Fall. Wird ein H-Atom der Amidogruppe im Anilin durch Aethyl oder Methyl ersetzt, so haben diese Körper keine krampferregende Wirkungen mehr; ersetzt das Alkyl jedoch Wasserstoff im Benzolkern nnd bleibt also die Amidogruppe erhalten, so bleibt auch die Wirkung dieselbe.

Das Acetyl-Anilin oder Acetanilid leitet sich vom Anilin einfach dadurch ab, dass ein Amidowasserstoff-Atom durch Acetyl ersetzt wird. Dasselbe besitzt antipyretische Eigenschaften. Die Giftigkeit des Anilins ist also verschwunden.

Wird ein Wasserstoff-Atom der Amidogruppe im Phenylhydrazin, welches, wie wir gesehen haben, ein starkes Gift ist, durch Acetyl ersetzt, so entsteht das Pyrodin (Hydracetin).

$\underbrace{C_6H_5HN.NH_2}$	$\underbrace{C_6H_5.HN.NH.CO.CH_3}$
Phenylhydrazin.	Pyrodin.

Letzteres wird als Antipyreticum empfohlen; auch zum äusserlichen Gebrauch bei Psoriasis. Hier ist also auch die Wirkung der Amidogruppe, und zwar wie beim Anilin, durch Einführung von Acidyl paralisirt worden.

---

1) J. pr. Ch. (2) 39, 27.

Fügt man nun in das Antifebrin eine Carboxylgruppe ein, so entsteht daraus die Malonanilsäure $C_6H_5.NH.CO.CH_2.COOH$ und aus dem Phenacetin auf dieselbe Weise die Phenacetin-Carbonsäure $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH.CO.CH_2.COOH.\end{cases}$ Die Eigenschaften der Muttersubstanzen bedürfen wohl keiner Erwähnung. Die beiden carboxylirten Produkte wirken auch antipyretisch, aber viel schwächer als die ursprünglichen Körper. Wir schliessen daraus, dass auch der Carboxylgruppe eine abschwächende Wirkung zukommt. Interessante Versuche über die Abschwächung von Amidophenol durch Einführung von Carboxyl haben in neuerer Zeit Nencki und Boutmy veröffentlicht. (Arch. des scienes biologiques, I. p. 62.)

Das Acetanilid, ein schon seit langer Zeit bekanntes Derivat des Anilins, wurde in der Kussmaul'schen Klinik zu Strassburg von Calm und Hepp im Jahre 1886 geprüft und unter dem Namen „Antifebrin" als brauchbares Fiebermittel in die Praxis eingeführt. Man würde nun erwarten, dass andere Säureanilide ähnliche Eigenschaften besitzen würden; das ist indess gar nicht der Fall, denn theils wirken sie schwächer antipyretisch, theils sind sie fast ganz unwirksam.

Benzanilid, ein nicht durch Acetyl, sondern durch Benzoyl substituirtes Anilin — $C_6H_5.NH.C_6H_5.CO$ — setzt zwar die Temperatur herab, jedoch sind nach den Beobachtungen von v. Mering[1]) dreimal so grosse Dosen nöthig wie vom Acetanilid, um gleiche Wirkung zu erzielen.

Salicylanilid und Chinanilid besitzen auch in grossen Gaben eine äusserst geringe fieberwidrige Kraft. Formanilid — $C_6H_5.NH.COH$ — wirkt nach Penzoldt ähnlich, wenn auch schwächer wie Acetanilid, erscheint jedoch giftiger als letzteres; nicht selten tritt bereits nach Gaben von 0,25 g Cyanose auf.

Am Stickstoff methylirtes resp. äthylirtes Acetanilid besitzt nach den Versuchen von Calm und Hepp[2]) toxische Eigenschaften. Trotzdem wurde das Methylacetanilid — $C_6H_5N.CH_3.COCH_3$ — von Dujardin-Beaumetz und Bardet unter dem Namen „Exalgin" als hervorragendes Analgeticum, welches frei von störenden Nebenwirkungen sei, empfohlen. Das Exalgin hat zwar hervorragende antineuralgische Wirkungen, übertrifft aber auch das Acetanilid an Giftigkeit in hohem Grade.

1) Therap. Monatshefte. 1893, XII, 578.
2) Berl. Klin. Wochenschrift 1887.

Die zufällige Entdeckung der antifebrilen Wirkung des Acetanilids rief seinerzeit grosse Sensation hervor. Diese Aufdeckung besass, abgesehen von dem praktischen Werth, ein hohes, wissenschaftliches Interesse, weil sich hierdurch die Aussicht eröffnete, Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung festzustellen und ähnliche, möglicherweise noch besser wirkende Fiebermittel aufzufinden. Theoretische Erwägungen dieser Art waren es denn auch, welche den Impuls zur Darstellung und Prüfung des Oxyäthylacetanilids $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5 & (1)\\ NH\,.\,CH_3\,.\,OC & (4)\end{cases}$ gaben, welches unter dem Namen „Phenacetin“ Eingang in die Therapie fand.

An dieses reihte sich 1889 das Methacetin $C_6H_4\begin{cases}OCH_3\\ NH\,.\,COCH_3\end{cases}$ an, welches wegen seiner leichten Löslichkeit Aufnahme fand, wegen unangenehmen Nebenwirkungen aber bald verlassen wurde.

Höhere Homologen des Phenactins, bei welchen der Hydroxylwasserstoff des acetylirten p-Amidophenols statt durch Aethyl durch Propyl, Isobutyl oder Amyl ersetzt war,

$C_6H_4\begin{cases}OC_3H_7\\ NH\,.\,COCH_3\end{cases}$, $C_6H_4\begin{cases}OC_4H_9\\ NH\,.\,COCH_3\end{cases}$, $C_6H_4\begin{cases}OC_5H_{11}\\ NH\,.\,COCH_3\end{cases}$,

wurden hingegen von v. Mering fieberwidrig und schmerzstillend befunden.

Später versuchte man die Löslichkeit des Phenacetins durch Einführung einer salzbildenden Amidogruppe in den Acetylrest zu bewirken und gewann so das Phenokoll, $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5 & (1)\\ NH\,.\,COCH_2\,.\,NH_2 & (4)\end{cases}$

Dieses besitzt antipyretische und antineuralgische Eigenschaften und zeigt, dass die Wirksamkeit des Phenacetins durch die Einführung basischer Gruppen nicht verloren geht.

Benzoylphenetidin $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\ NH\,.\,COC_6H_5\end{cases}$, Salicyl- und Anisylphenetidin haben sich analog den bei den Säureaniliden gemachten Erfahrungen wenig wirksam erwiesen.

Welch grossen Unterschied in der physiologischen Wirkung der Uebergang der einfachen in doppelte und dreifache Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen ausmacht, lässt sich sehr schön und deutlich an den folgenden, bekannten Ammoniumbasen erkennen. (Vergleiche Brieger, Untersuchungen über Ptomaine.)

Neurin $(CH_3)_3N\begin{matrix}-CH & CH_2\\ -OH\end{matrix}$ wirkt z. B. viel giftiger als Cholin[1]), $(CH_3)_3N\begin{matrix}-CH_2-CH_2.OH\\ -OH\end{matrix}$. Auch so Vinylamin[2]) $\begin{matrix}CH_2\\ \|\\ CH.NH_2\end{matrix}$, dargestellt aus Bromäthylamin durch Einwirkung von Silberoxyd oder Kalilauge, im Gegensatz zu dem unschädlichen Aethylamin $\begin{matrix}CH_3\\ |\\ CH_2.NH_2\end{matrix}$.

Nach Ehrlich wirken 0,03 g salzsaures Vinylamin pro Kilogramm bei Meerschweinchen binnen zehn Stunden tödtlich.

Während also das fast ungiftige Cholin durch Verlust von einem Molekül Wasser zum giftigen Neurin mit doppelter Bindung wird, wird letzteres noch zu einem weit giftigeren Körper, wenn unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen, das Acetenyltrimethylammoniumhydroxyd, $(CH_3)_3N\begin{matrix}-C\equiv CH\\ -OH\end{matrix}$, mit dreifacher Bindung daraus entsteht. Dasselbe wurde von Schmidt und Bode[3]) durch Einwirkung von alkoholischem Kali auf Monobromvinyl-Trimethylammoniumbromid dargestellt. Intravenös injicirt bewirkt es bei Warmblütern Stillstand der Herzthätigkeit und Respiration.

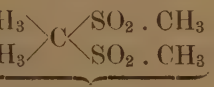
Ein Beispiel dafür, wie der Eintritt von Halogen in ein Molekül die physiologische Wirkung beeinflussen kann, wurde schon beim Oxaläthylin erwähnt. Aehnlich liegen auch die Verhältnisse bei andern Körpern. Methan wirkt auf Thiere nicht anästhisirend, wohl aber Chlormethyl und die anästhesirende Wirkung steigert sich nach Eintritt weiterer Chloratome. (Nach Versuchen von E. Herter, Regnault und Andern.) Methylchlorid wirkt etwa halb so schwach wie Chloroform. Das Tetrachlormethan aber wirkt lähmend auf das Herz.

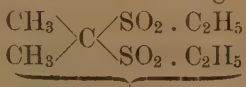
Die Derivate der höheren Kohlenwasserstoffe der Methanreihe sind in Bezug auf ihre physiologischen Verhalten noch nicht verglichen; indessen zeigt sich eine steigernde physiologische Wirkung bei den Alkoholen. Amylenhydrat wird als Hypnoticum verwendet und wirkt in Dosen, in welchen Methyl- und Aethylalkohol fast ohne Wirkung sind.

---

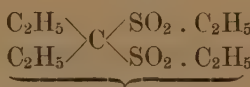
1) B. XX. Ref. 68.
2) B. XXI. 2664.
3) A. 267, 249—318.

Baumann und Kast[1]) machten eine Reihe von Versuchen behufs Vergleichung der physiologischen Wirksamkeit von Methyl und Aethyl. Sie untersuchten zunächst die Disulfone, dargestellt durch Oxydation der zugehörigen Mercaptole. Es hat sich bei diesen Versuchen herausgestellt, dass die Wirkung mit der Aethylgruppe zusammenhängt und dass nur methylhaltiges Produkt unwirksam ist, d. h. keinen Schlaf herbeizuführen vermag.





$$\underbrace{\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix}SO_2\,.\,CH_3\\SO_2\,.\,CH_3\end{matrix}}_{\text{Unwirksam.}} \qquad \underbrace{\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix}SO_2\,.\,C_2H_5\\SO_2\,.\,C_2H_5\end{matrix}}_{\text{Sulfonal (wirksam).}} \qquad \underbrace{\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix}SO_2\,.\,C_2H_5\\SO_2\,.\,C_2H_5\end{matrix}}_{\text{Tetronal (wirksamer wie Sulfonal).}}$$



Auch bei den Acetalen zeigt sich ein erheblicher Unterschied, je nachdem Methyl oder Aethyl in ihnen enthalten ist. Das Diäthylacetal $CH_3 - CH\!<\!\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\end{matrix}$ ist nach Mering von doppelt so intensiver, betäubender Wirkung als das gewöhnliche Methylal (Dimethylacetal $H_2C\!<\!\begin{matrix}O\,.\,CH_3\\O\,.\,CH_3\end{matrix}$.

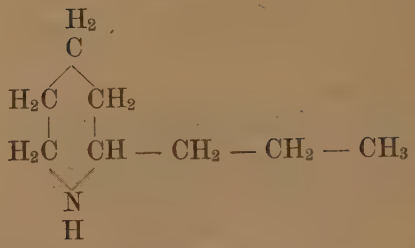
Die Aethylgruppe ist auch in tertiären Alkoholen wirksamer als die Methylgruppe. So fanden Mering und Thierfelder[2]), dass das Amylenhydrat (Dimethyläthylcarbinol) $\begin{matrix}C_2H_5\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C - OH$ schlaferzeugend wirkt in Dosen, in denen das Trimethylcarbinol, $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C\,.\,OH$, unwirksam ist.

Körper, welche geringe oder keine Giftwirkung besitzen und tertiär gebundenen Stickstoff enthalten, können durch Wasserstoffzufuhr und Bildung der Imidogruppe, wodurch der Charakter vollständig geändert wird (Hydrochinoline verhalten sich wie substituirte Aniline; Picolin condensirt sich mit Chloral, hydrirte Picoline nicht), zu starken Giften werden. So ist Piperidin, welches von Königs (B. XIV, 1856) aus Pyridin durch Wasserstoffadition zuerst künstlich dargestellt wurde, ein weit stärkeres Gift wie Pyridin.

1) Z. phys. Chem. 14—52.

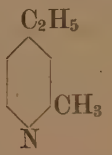
2) Z. phys. Chem. IX, 511.

Coniin,

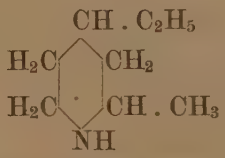


d. h. α-Propylpiperidin ein viel intensiveres wie Propylpyridin (Collidin).

Aehnliche Verhältnisse walten ob bei den von Ladenburg und Stöhr dargestellten Homologen des Coniins, zumal bei dem Isopropyl- und α-Methyl-γ-Aethylpiperidin (B. XVII, 1676) im Vergleich mit den analogen Pyridinderivaten.



α-Methyl-γ-Aethylpyridin
nur schwach giftig.



α-Methyl-γ-Aethylpiperidin
stark giftig.

Weiter scheint hier das Chinin erwähnenswerth zu sein. Man nimmt gegenwärtig an, dass ein Chinolinkern darin enthalten ist, an welchem in γ-Stellung zum Stickstoff ein Phenylrest sitzt. Wahrscheinlich ist letzterer hydrirt. Früher jedoch nahm man an, dass in dem Chinin ein hydrirter Chinolinkern enthalten sei; eine Annahme, welche zur Folge hatte, dass man synthetisch die hydrirten Chinoline darstellte und sie einer physiologischen Prüfung unterzog. Als sich hierbei herausstellte, dass denselben mehr oder minder ausgeprägte antipyretische Wirkung in der That zukommt, war man geneigt, die Chininwirkung auf den im Chininmolekül befindlichen hydrirten Chinolincomplex zurückzuführen. Diese nunmehr als unwahrscheinlich geltende Auffassung hat auch zur Auffindung des antipyretisch wirkenden Antipyrins geführt, welches man anfangs ebenfalls, freilich irrthümlich, in die Klasse der Hydrochinoline gesetzt hat, von dem man heute jedoch weiss, dass es sich vom Pyrrol ableitet und Phenyldimethylpyrazolon ist. Als bald darauf, auch durch einen Zufall, durch eine Verwechselung mit Naphthalin die antipyretische Wirkung des Acetanilids erkannt wurde, hat man das Studium der Hydrochinoline zwecks Auffindung eines besonders gut

wirkenden Antipyreticums wieder aufgegeben. So viel hat sich durch die Untersuchungen jedoch herausgestellt, dass alle hydrirten Chinoline antipyretisch wirken.

Chinolin wirkt nach Donat[1]) antiseptisch. Innerlich angewendet, setzt es die Körpertemperatur deutlich aber unbedeutend herunter. In freiem Zustand wirkt es stark reizend auf die Magenschleimhaut.

Das Tetrahydrochinolin und seine zwei Derivate, Kairin und Kairolin, die ersten synthetisch dargestellten Antipyretica, wirken in weit höherem Grade fiebervertreibend. Sie sollten als Ersatzmittel für Chinin dienen, doch hat man von der Anwendung derselben bald abgestanden, weil durch Filehne's Untersuchungen gezeigt wurde, dass die Nebenwirkungen (Cyanose, Collaps) zu bedrohlich waren und weil sie die Bildung von Methaemoglobin verursachten. Die Bildung der Imidogruppe oder der substituirten Imidogruppe mag hier vielleicht eine Rolle spielen, d. h. den Giftcharakter beeinflussen. Nach den bisherigen Untersuchungen von Filehne und Anderen wird man wohl von allen Hydrochinolinen antipyretische Eigenschaften erwarten dürfen.

Ab und zu lassen sich also, wie gerade die antipyretisch wirkenden Substanzen zeigen, physiologische Gesetzmässigkeiten erkennen. Häufig ist man erstaunt, dass verwandte Körper so verschieden wirken (Chinin und Chininschwefelsäure). Bei dieser Forschung muss man, wie überhaupt bei allen neuen Zweigen der Naturforschung, empirisch vorschreiten.

Die natürlichen Alkaloide lassen in manchen Fällen, was ihre Anwendung in der ärztlichen Praxis betrifft, vieles zu wünschen übrig. Sie sind in vielen Fällen starke Gifte und ihre Verwendung führt oft unangenehme Nebenwirkungen mit sich; das ist besonders auch beim Cocain der Fall.

Das Cocain ist ein merkwürdiges Beispiel für die Langsamkeit, womit die naheliegende Erkenntniss in therapeutischen Fragen oft voranschreitet. Maclagan[2]) erkannte schon im Jahre 1857, dass es, auf die Zunge gebracht, eine leichte Betäubung bewirke. Also eine klare Darlegung der Thatsache, welche vor einigen Jahren wieder aufgefunden wurde und solches Aufsehen erregte. B. von Anrep fand im Jahre 1879, dass Cocain, unter die Haut gespritzt, Un-

1) B. XIV.

2) Journal d. Chim. et d. Pharm. Bd. XXIX, 102.

empfindlichkeit gegen ziemlich starke Nadelstiche an der Stelle der Einspritzung verursacht.[1]) Er empfahl darum seine Prüfung als „örtliches Anästheticum". Dennoch dauerte es bis zum Jahre 1884, bis ein Arzt diese Entdeckung in die That übersetzte.[2]) Seitdem ist das Cocain häufig am Thier erprobt worden und am Menschen angewandt und bewährt gefunden. Trotz seiner häufigen Anwendung hat das Cocain oft unangenehme Nebenwirkungen. Bei den meisten Menschen, denen eine Gabe von 0,01—0,03 g zum ersten Mal eingespritzt wird, zeigt sich wenige Minuten danach leichter Kopfschmerz, Schwindel und Herzklopfen. Nach grösseren Gaben entstehen Uebelkeit, Gesichtsblässe und Ohnmacht; geistige Erregung, zuweilen zu Hallucinationen sich steigernd, wurden beobachtet. Vor dem länger fortgesetzten, regelmässigen Cocaingebrauch ist unbedingt zu warnen, da derselbe eine Nervenzerrüttung, entsprechend der chronischen Morphiumvergiftung, hervorruft. (Cocainismus.)

Diese Nebenwirkungen sind natürlich sehr wechselnd, je nach der persönlichen Empfänglichkeit, der Gabe und der Art der Aufnahme.[3]) Beim Menschen hat man, wenn das C. durch den Magen aufgenommen wird, eine Minderung des Bedürfnisses zur Aufnahme von Nahrung beobachtet (Anaesthesie der Magennerven). Diese Thatsache wurde zuerst bei den cocakauenden Indianern Südamerikas bemerkt. Ausserdem besitzt das Cocain mydriatische Wirkung, welche es wahrscheinlich einer nahen strukturellen Beziehung zum Atropin verdankt.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch Cocain hervorgerufen werden, betrifft, so erstrecken sich dieselben nach Ehrlich[4]) fast ausschliesslich auf die Leber. Sie zeigte in allen Fällen eine ausserordentliche Volumenzunahme und war im Ganzen auffallend anämisch.

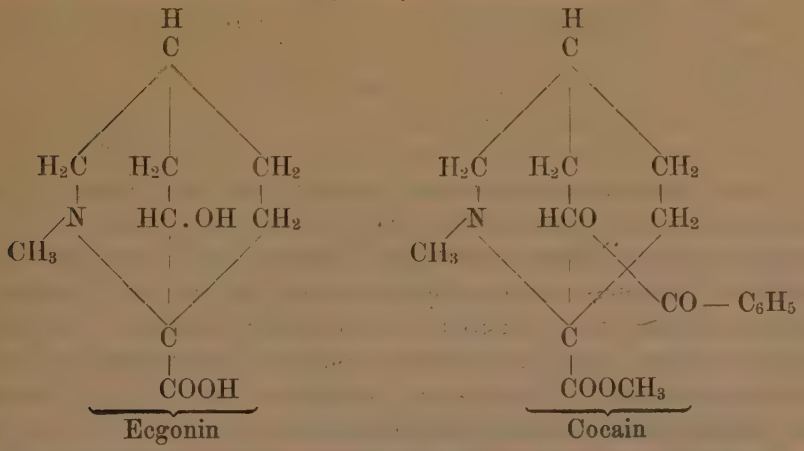
Zahlreiche Vacuolen wurden stets beobachtet statt des normalen, soliden Zelleninhalts. Nachdem durch zahlreiche Versuche am Thier konstatirt worden ist, dass das Cocain regelmässig bestimmte Veränderungen hervorruft,[5]) muss in erster Linie die Frage aufgeworfen werden, ob für diese Wirkung der ganze Complex des Cocainmoleküls

1) Arch. f. d. Physiol, 1879. Bd. XXI, p. 38.
2) Koler, Wiener med. Wochenschr. 1884, p. 1276.
3) E. Falk, Therap. Monatshefte 1890, p. 511 u. 642.
4) Studien in der Cocainreihe.
5) Studien in der Cocainreihe. Ehrlich.

nothwendig ist oder ob vielleicht schon gewisse Vorstufen zum Zustandekommen derselben ausreichend wären.

An erster Stelle kommen hier in Betracht die Muttersubstanz des Cocains, das Ecgonin und dessen uncomplete Derivate, nämlich das Benzoylecgonin und der Ecgoninmethylester. Alle diese drei Verbindungen wirken nicht anästhetisch und bedeutend (etwa um das Zwanzigfache) weniger toxisch als das Cocain und führen erst in unvergleichlich grösseren Dosen den Tod herbei. Aber auch dann findet sich im Thierkörper nicht die geringste Andeutung der für die Cocainwirkung charakteristischen Veränderungen. Es drängt sich daher der Schluss auf, dass erst ein complet besetztes Ecgonin die specifischen Wirkungen auszuüben im Stande ist.

Welche Bedeutung kommt nun der Substitution der Carboxylgruppe einerseits, der des Hydroxyls andererseits zu?

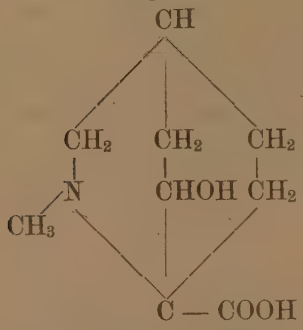


Wenden wir uns zunächst zu den Körpern, die dadurch entstehen, dass an Stelle des Methyl an die Carbonsäuregruppe des Benzoylecgoninmethylesters andere Alkoholradikale herantreten. Derartige Körper sind das Cocäthylin, das Cocopropylin, das Isopropylin und das Cocoïsobutylin. Alle genannten Verbindungen gleichen in ihrem Verhalten durchaus dem eigentlichen Cocain. Dementsprechend wurden sie auch ungefähr in demselben Masse wie das C. toxisch gefunden und in den ihrer Wirkung unterlegenen Thieren dieselben Leberveränderungen, wie sie das C. hervorruft, constatirt. Daraus geht hervor, dass die Substitution in der Carboxylgruppe auf die Wirkung des Cocains keinen bedeutenden Einfluss ausübt. Von solchen Cocainderivaten, die an Stelle des Benzoyl andere Säurereste enthalten, wurden von Ehrlich folgende physiologisch untersucht:

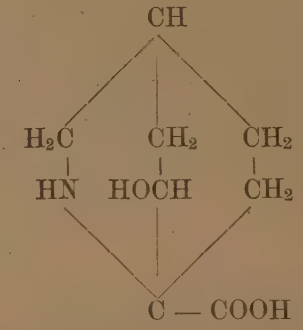
Isatropylcocain, Phenylacetylecgoninesterjodhydrat und Valerylcocainodhydrat. Von diesen wirkt nur das Phenylessigsäurederivat anästhetisch.

Durch Oxydation des Ecgonins gelangte Einhorn zu einem Körper, der den Namen Nor-Ecgonin[1]) erhalten hat. Derselbe unterscheidet sich von Ecgonin dadurch, dass die am Stickstoff haftende Methylgruppe abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt ist. Wir haben im Nor-Ecgonin somit eine Imidogruppe.

Ecgonin:



Nor-Ecgonin:



Aus dem Nor-Ecgonin stellte Einhorn das Nor-Cocain dar und fand, dass es höchst anästhetisch wirkte. Ehrlich fand bei seiner Untersuchung desselben, dass es noch stärker wie Cocain selbst anästhesirte, aber dass es auch gleichzeitig alle andern von ihm untersuchten Glieder der Cocainreihe an Toxicität übertraf. Man darf wohl annehmen, dass hier die Imidogruppe an der Giftigkeit schuld ist. Die biologische Reaction war in diesem Fall nicht von der in den andern Fällen beschriebenen verschieden.

Es wurde schon früher darauf aufmerksam gemacht, dass durch Addition von Halogenalkyl an den Stickstoff verschiedener Alkaloide dieselben bedeutende Veränderungen, was ihr physiologisches Verhalten betrifft, erleiden. Das Cocain bietet hierin eine genaue Analogie mit den schon erwähnten Alkaloiden; sein Jodmethylat wirkt nicht im geringsten wie die Base selbst. In keinem Fall war die Leber bei den Versuchen mit Cocainjodmethylat entfärbt oder vergrössert.

Das sind, kurz beschrieben, die Resultate, die bis jetzt über das Verhalten künstlich dargestellter Cocaine vorliegen. Zweck der zukünftigen Forschung wird es sein, durch Synthese neuer Cocaine weitere Kenntnisse über derartig funktionsverändernde Gruppen zu

---

1) Ueber Nor-R-Ecgonin. Friedländer, Inaug.-Dissert. München 93.

sammeln und so eventuellen Gesetzmässigkeiten auf die Spur zu kommen. Gerade so wie die antipyretischen Wirkungen oft Substanzen eigen sind, die den verschiedensten Reihen des Systems der organischen Chemie angehören, Substanzen, die oft nicht im entferntesten mit einander verwandt sind, zeigt es sich andererseits, dass durch Einführung bestimmter Gruppen in eine fieberwehrend wirkende Muttersubstanz die antipyretische Eigenschaft erhöht wird und man so zu Substanzen gelangt, die Vortheile vor der Muttersubstanz haben, z. B. Antifebrin und Phenacetin. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den Anästhesie erzeugenden Körpern.

Die Eigenschaft anästhesirend zu wirken, ist einer ausserordentlichen grossen Zahl von organischen Verbindungen eigen, die zum Theil mit dem Anästheticum — κατεξοχεν — dem Cocain, in gar keinem oder nur sehr geringem verwandtschaftlichem Verhältniss stehen. So wirken z. B. anästhetisirend Aethoxycoffeïn, Eugenolacetamid und Isoeugenolacetamid, o-Nitrophenylacetyl-β-Milchsäureester, Benzoyl-, Chinolyl-β-Milchsäureester, Trimethyläthylen (nach Holländer) und die von Filehne untersuchten benzoylirte Alkaloide (Berl. klin. Wochenschr. 1887, p. 107), nämlich Benzoylmorphin, Benzoylhydrocotarnin, Benzoylchinin, Benzoylcinchonin u. s. w.

Beispiele dafür, ob durch Eintritt bestimmter Atomgruppen in die Benzoësäuregruppe des Cocains Veränderungen auch in physiologischer Beziehung hervorgerufen werden können, so wie es bei Eintritt der Aethoxylgruppe in den Benzolkern des Acetanilids der Fall ist, wurden bisher noch nicht gesammelt. So machte ich es mir denn zur Aufgabe, zu diesem Zweck einige Derivate des Cocains darzustellen und zwar wurde das die Polarisationsebene nach rechts drehende, das R-Cocain desshalb gewählt, weil bis jetzt nur eine geringe Anzahl seiner Abkömmlinge dargestellt und untersucht worden sind.

Nach den Arbeiten von Schmidt[1]) und Will[2]) über die Umlagerung des Hyoscyamins in Atropin, versuchte Einhorn (B. XXIII, 468, 979) einen ähnlichen Erfolg bei dem Cocain zu erzielen. Er vermuthete, dass neben dem bekannten Linkscocain noch eine diesem isomere Verbindung, ein Rechtscocain existiren müsse. Diese Vermuthung täuschte ihn nicht. Es gelang ihm durch Einwirkung von Kali das Linksecgonin in eine rechtsdrehende Base zu verwandeln. Von diesem Rechtsecgonin wurde der Methylester dargestellt und

1) B. XXI, 1829.
2) B. XXI, 1717, 2777.

dieser dann mit Benzoylchlorid behandelt, wodurch sich ein rechtsdrehendes Cocain bildete.

Bei der pharmakologischen Untersuchung des R-Cocains wurde constatirt, dass dasselbe genau wie das gewöhnliche, linksdrehende Cocain wirkt, mit der Ausnahme, dass die locale anästhetische Wirkung rascher eintritt, aber auch in kürzerer Zeit verschwindet.

Von den Derivaten des R-Cocains sind bis jetzt nur dargestellt eine Reihe von Cocainen, die sich dadurch unterscheiden, dass an Stelle des Methyl in der Carboxylgruppe die Aethyl-, Propyl-, Isobutyl- und Amylgruppe eingeführt wurde.[1]) Ausserdem das R-Cocainamid und Nitril.[2])

Von mir wurden neu dargestellt:

m-Nitro-R-Cocain	Cocainharnstoff
m-Amido-R-Cocain	Dicocainsulfoharnstoff
m-Oxy-R-Cocain	Cocainazodimethylanilin
m-Amido-R-Cocain-Jodmethylat	Cocainurethan
Acetyl-m-Amido-R-Cocain	Cocainphenylthioharnstoff
Benzoyl-m-Amido-R-Cocain	Cocainazodiphenylamin
Benzosulfamido-Cocain	Cocainazo-α-naphtylamin.

Zum Schlusss will ich noch mittheilen, mit welcher Absicht die Darstellung der sich vom Cocain ableitenden Farbstoffe in Angriff genommen wurde. Ehrlich fand[3]), dass dem Methylenblau

schmerzstillende Wirkung zukommt und ferner, dass es von lebender Nervensubstanz, insbesondere vom Axencylinder gern aufgenommen wird, so dass er es für möglich hielt, bestimmte Nervenendigungen in noch lebendem Zustande zu verfolgen; eine Hoffnung, die allerdings nicht völlig in Erfüllung ging. Ausserdem hat derselbe Forscher diesen Farbstoff auch bei Malaria angewandt und berichtet über günstige Erfolge in solchen Fällen.[4]) „Die Fieberanfälle verschwinden unter Methylenblaugebrauch im Laufe der ersten Tage und nach acht Tagen spätestens die Plasmodien aus dem Blut.“ Diese Wirkung des Methylenblau ist eine höchst auffällige, wenn man bedenkt, dass

1) Einhorn und Marquardt. B. XXIII, 979.
2) Einhorn und Konek B. XXVI.
3) Biol. C. VI, 214.
4) P. Ehrlich und Guttmann, Berl. klin. Wochenschr. 1891, No. 39.

die moderne synthetische Chemie seit Jahren die Darstellung eines auf Malaria heilend einwirkenden Mittels vergeblich anstrebt; alle moderne Antipyretica sind an dieser Aufgabe gescheitert.

Was nun Ehrlich's weitere Versuche über Färbung der Nervsubstanz im lebenden Zustand betrifft, so schliesst er daraus [1]), dass die erste Bedingung, die ein Farbstoff erfüllen muss, um von der Nervsubstanz überhaupt aufgenommen zu werden, basische Eigenschaft sei.

Die Aehnlichkeit im Verhalten, die das m-Amido-R-Cocain mit Anilin in mehreren Reactionon gezeigt hatte, führte zu dem Gedanken, dass es auch wie Anilin zum Ausgangsmaterial für die Darstellung einer Reihe von Azofarbstoffen dienen könnte und dass solche dann auch, entsprechend den zur Aufnahme des Farbstoffs nothwendigen Bedingungen, basischen Charakter besitzen würden. Ferner, dass durch das darin enthaltene Cocainmolekül, wie gewöhnlich, die dadurch bedingte Wirkung eintreten würde, so dass in einem und demselben Körper Anästheticum und Farbstoff vereinigt wären. Von einer solchen Verbindung könnte man denn auch erwarten, dass man vermittelst derselben die Wirkung des Alkaloids besser verfolgen und localisiren könnte. Von solchen Farbstoff-Derivaten des R-Cocain werden dargestellt:

Cocainazodimethylanilin,
Cocainazodiphenylamin,
Cocainazo-α-Naphtylamin.

Herr Prof. Ehrlich in Berlin hatte die Güte, dieselben, sowie alle in dieser Abhandlung beschriebenen neuen Körper auf ihr physiologisches Verhalten zu prüfen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

1) Therap. Monatshefte. 1887 bis März.

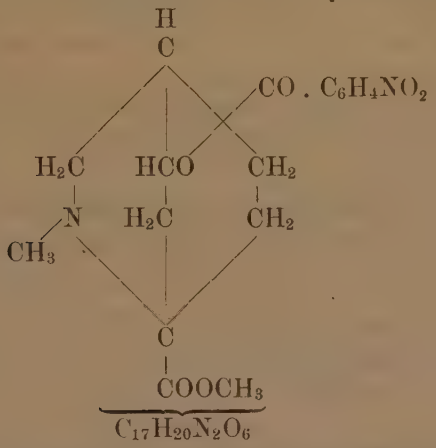
Experimenteller Theil.

m-Nitro-R-Cocain.

1 g Cocain bedarf zum vollständigen Nitriren eines Gemisches von 12 ccm reiner concentrirter Salpetersäure (Sp. G. 1,4) und Schwefelsäure (Sp. G. 1,8) zu gleichen Volumentheilen. Man bringt die Temperatur des Säuregemisches auf ca. 5^0 und trägt dann langsam, in kleinen Portionen, das möglichst fein gepulverte Cocain unter stetem Umrühren ein. Die besten Ausbeuten wurden unter fortwährendem Rühren mittels einer Turbine, erzielt. Die Temperatur der Flüssigkeit steigert sich allmählich während des Eintragens; am besten verläuft die Reaction zwischen 10 und 20^0; bei einzelnen Versuchen wurde sogar bei $25—30^0$ nitrirt, ohne dass hierbei eine theilweise Spaltung stattgefunden hätte; jedoch war im letzterwähnten Fall das erhaltene Nitro-R-Cocain dunkler gefärbt und die Ausbeute geringer. Nach beendigtem Eintragen lässt man mehrere Stunden (je nach der Menge des angewandten Cocains; bei 7 g ca. vier Stunden) bei Zimmertemperatur stehen. Sodann giesst man das Säuregemisch unter beständigem Rühren in Eis und versetzt darauf mit einer zur vollständigen Ausfällung des Nitrococains genügenden Menge concentrirten Ammoniaks. Hierbei ist es erforderlich stets Eisstücke zuzugeben, um eine zu grosse Temperaturerhöhung und somit die Gefahr einer möglichen Spaltung zu vermeiden. Wenn auf weiteren Zusatz von Ammoniak nichts mehr ausgefällt wird, extrahirt man mit Aether, trocknet die ätherische Lösung mit Kalium-Carbonat und destillirt schliesslich den Aether ab.

Es hinterbleibt nach dem Abdunsten des Lösungsmittels das Nitro-R-Cocain als ein gelblich gefärbtes Oel. Alle Versuche, das-

selbe in festem Zustande zu erhalten, blieben ohne Erfolg. Nach zweimonatlichem Stehen bei Zimmertemperatur, an der Luft, sowie im Exsiccator, war es immer noch flüssig; einer Temperatur von —15° bis —20° über Nacht ausgesetzt, erstarrte es nicht, ebensowenig bei Berühren mit einem R-Cocainkrystall. Behufs Reinigung dieses öligen Produkts wurde es in das bromwasserstoffsaure Salz verwandelt. Letzteres lässt sich leicht aus Wasser umkrystallisiren. Das so gereinigte Bromhydrat wurde in Wasser gelöst, mit Soda zerlegt und hierauf das freie Alkaloid in reinem Aether aufgenommen. Die mit Kalium-Carbonat getrocknete ätherische Lösung hinterlässt beim Abdampfen das Nitro-R-Cocain ebenfalls als nicht krystallisationsfähiges Oel,



welches, nachdem es einige Zeit im Exsiccator verweilt hatte, als solches verbrannt wurde.

Analyse: 0,1901 g Substanz gaben CO_2 = 0,4105 g und H_2O = 0,1063.

Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_6$:	Gefunden:
C = 58,62 % H = 5,74 %.	C = 58,86 % H = 6,20 %.

Zur Beantwortung der Frage, in welcher Stellung die Nitrogruppe in den Benzoylrest des R-Cocains eingetreten sei, wurde 1 g des Nitro-R-Cocain durch Kochen mit concentrirter Salzsäure gespalten. Gerade so wie das Cocain zu Benzoësäure, Methylalkohol und Ecgonin verseift wird, muss selbstverständlich in diesem speciellen Fall statt der Benzoësäure eine Nitrobenzoesäure erhalten werden. Die Nitrobenzoesäure, die man nun erhält, gibt dann Aufschluss darüber, wo die Nitrogruppe in den Benzoylrest eingetreten ist. Beim Erkalten des mit Salzsäure gekochten R-Cocains krystallisirte m-Nitrobenzoësäure

aus, die nicht nur durch ihren Schmelzpunkt von 143°, sondern auch durch eine N-Bestimmung identificirt wurde.

Berechnet für $C_6H_4 . NO_2 . COOH$:	Gefunden:
N = 8,38 %.	N = 8,13 %.

Das vorliegende Nitrococain ist demnach m-Nitro-R-Cocain und die Salzsäure-Spaltung erfolgte also im Sinne folgender Gleichung:

$$C_{17}H_{20}N_2O_6 + 2H_2O = C_9H_{15}NO_3 + CH_3 . OH + C_6H_4 . NO_2 . COOH.$$

Das m-Nitro-R-Cocain bildet als Base mit Leichtigkeit Salze; gibt man zu dem öligen Produkt ein paar Tropfen alkoholischer Salzsäure, so erstarrt das Ganze sehr bald zu einem Brei von blättrigen Krystallen, welche man aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiren kann. Schmelzpunkt 196—197°. In Wasser ist dies Hydrochlorat sehr leicht löslich, zum Unterschied vom salzsauren Salz des R-Cocain.

Analyse: 0,1988 g Substanz gaben 0,0738 AgCl.

Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_6 . HCl$:	Gefunden:
Cl = 9,23 %.	9,20 %.

Das bromwasserstoffsaure Salz krystallisirt aus Wasser in Blättchen vom Schmelzpunkt 198—199°, die Krystallwasser enthalten.

Analyse: 0,2432 g der bei 105° getrockneten Substanz gaben 0,1070 g AgBr.

Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_6 . HBr$:	Gefunden:
Br = 18,64 %.	18,70 %.

Das jodwasserstoffsaure Salz ist leicht darstellbar durch Zusatz von Jodwasserstoffsäure zum m-Nitro-R-Cocain. Zur Reinigung löst man es in Wasser, gibt etwas Thierkohle zu und hält längere Zeit im Kochen. Filtrirt man heiss von der Thierkohle ab, so scheidet sich das Jodhydrat aus dem Filtrat beim Erkalten in schwach gelb gefärbten Blättchen vom Schmelzpunkt 205—206° ab.

Analyse: 0,2112 g Substanz gaben 0,1047 g AgI.

Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_6 . HI$:	Gefunden:
I = 26,68 %.	26,80 %.

---

m-Nitrococain-Nitrat erhält man am besten, wenn man eine zur vollständigen Lösung unzureichende Menge verdünnter Salpetersäure mit dem Alkaloid zusammenbringt und die Lösung im Exsiccator über H_2SO_4 eindunstet. Es bildet in Wasser sehr schwer lösliche weisse Blättchen vom Schmelzpunkt 169°.

In ganz derselben Weise lässt sich auch das Sulfat darstellen, das sich jedoch vom Nitrat durch seine grosse Löslichkeit in Wasser unterscheidet.

Das Gold-Doppelsalz fällt auf Zusatz von Goldchlorid zur wässrigen Lösung des Hydrochlorats sofort aus. Es lässt sich aus verdünntem Alkohol unter Zusatz von einigen Tropfen HCl umkrystallisiren und bildet sehr kleine, wasserfreie, gelbe, glänzende Kryställchen vom Schmelzpunkt 163°.

Analyse: 0,2100 g Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0598 g An.

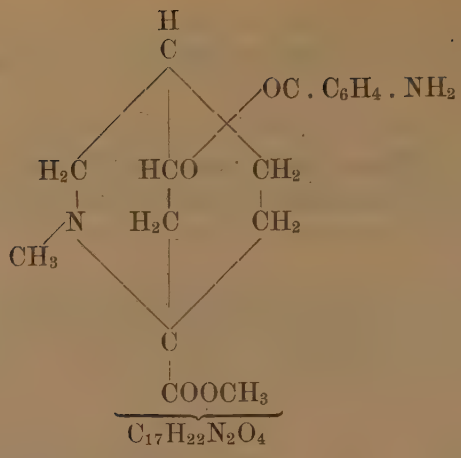
Berechnet für $C_{17}H_{20}N_2O_6.HClAuCl_3$:	Gefunden:
Au = 28,63 %.	28,50 %.

Das Platin-Doppelsalz entsteht als braungelber Niederschlag beim Zusammenbringen von salzsaurem m-Nitro-R-Cocain mit Platinchlorid in wässriger Lösung. Aus angesäuertem, verdünntem Alkohol erhält man es in schönen, feinen, federartig gruppirten Nädelchen, die bei 232° schmelzen und sich dabei stark schwärzen.

m-Amido-R-Cocain.

Aus dem m-Nitro-R-Cocain erhält man durch Reduction das m-Amido-R-Cocain, und zwar in guter Ausbeute nach folgendem Verfahren:

Das Nitrococain wird mit reiner, concentrirter Salzsäure übergossen und dann granulirtes Zinn zugegeben. Dabei erstarrt das Ganze zunächst zu einem dicken Brei von Zinndoppelsalz des Nitro-Cocain. Setzt man nun noch etwas mehr Salzsäure zu, so fängt die Wasserstoffentwickelung lebhaft an, es tritt starke Wärmeentwickelung ein und die Reduction geht nun glatt vor sich. Das Ende der Reaction kennzeichnet sich durch das Entstehen einer klaren Lösung. Ist die Einwirkung beendigt, so filtrirt man durch Glaswolle vom unveränderten Zinn ab und verdünnt stark mit Wasser. In der Lösung befindet sich das Amido-Cocain als Zinndoppelsalz, welches man nach Erwärmen der Lösung auf 60—70° durch Einleiten von H_2S zerlegt. Nun lässt man das ausgeschiedene Schwefelzinn absitzen und filtrirt nach dem Erkalten davon ab. Das saure Filtrat, welches manchmal trübe von darin suspendirtem Schwefel erscheint, wird mit Kalium-Carbonat neutralisirt, wobei das freie Amido-Cocain sich nur zum Theil ausscheidet.



Um das Amidococain, welches in Wasser etwas löslich ist, vollständig zu isoliren, sättigt man die Flüssigkeit vollständig mit K_2CO_3, bevor man sie mit Aether ausschüttelt. Solche ätherische Lösungen zeigen stets eine bläuliche Fluorescenz.

Das Amido-R-Cocain ist übrigens in Chloroform leichter löslich als in Aether, doch hat das Extrahiren mit $CHCl_3$ den Nachtheil, dass beim Abdestilliren des Lösungsmittels das Produkt als Oel zurückbleibt und erst durch Berührung mit einem Amidococainkrystall fest erhalten werden kann, während beim Verjagen des Aethers sich das Alkaloid sofort in fast reinem Zustand krystallinisch ausscheidet. Die Ausbeuten betragen 50—70 % des angewandten Nitrococains. Durch Umkrystallisiren aus einem Gemisch von Benzol und Ligroin, auch aus Aether, am besten jedoch aus verdünntem Alkohol, erhält man es in grossen farblosen Krystallen, anscheinend Tetraeder, zum Theil auch in feinen Nadeln, die zu warzigen Aggregaten vereinigt sind. Schmelzpunkt 116—117°.

Analyse: 0,4783 g Substanz gaben
CO_2 = 1,1220 g H_2O = 0,2986 g.
0,2334 g gaben 18,6 ccm N.
Bar. cor = 719 mm t = 10°.

Berechnet für $C_{17}H_{22}N_2O_4$:	Gefunden:
C = 64,15 %	64,00 %
H = 6,92	6,94
N = 8,80	9,01

Das salzsaure Salz ist in allen gewöhnlichen Solventien äusserst leicht löslich. Eine Ausnahme bildet der wasserfreie Aether. Zur Darstellung des Hydrochlorats wurde desshalb das Amidococain in reinen Aether aufgenommen und in die Lösung, durch Schwefelsäure getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Das Salz fiel sofort in grossen weissen Flocken aus. Nach vollständigem Ausfällen wird es rasch abgesaugt, auf poröse Platten gelegt und rasch in den Exsiccator gebracht, in dem es so lange bleiben muss, bis jede Spur von Aether und Salzsäure entfernt ist; andernfalls zerfliesst und verschmiert das Salz durch Anziehen von Wasser in wenigen Minuten.

Das so dargestellte Hydrochlorat ist ein weisser, flockiger Körper, schmilzt bei 208—209° und ist sofort analysenrein. Wie zu erwarten war, enthält dasselbe zwei Mol. Salzsäure.

Analyse: 0,2078 g Substanz gaben 0,1511 g AgCl.

Berechnet für $C_{17}H_{22}N_2O_4 . 2HCl$:	Gefunden:
Cl = 18,15 %	17,99 %.

Das Golddoppelsalz fällt auf Zusatz von Goldchlorid zur wässrigen Lösung des salzsauren Salzes aus. Durch vorsichtiges Umkrystallisiren aus Wasser, dem ein paar Tropfen Alkohol zugesetzt sind, lässt es sich reinigen und bildet kleine, gelbe, glänzende Kryställchen. Es zersetzt sich schon bei 98° unter Schwärzung und enthält ein Mol. Krystallwasser, welches es beim Aufbewahren im Exsiccator über Schwefelsäure verliert.

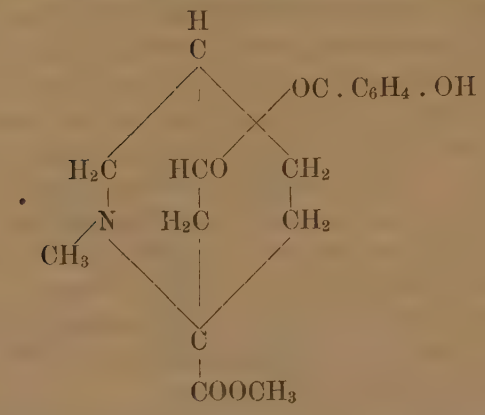
Analyse: 0,2011 g lufttrockenes Salz hinterliessen beim Glühen 0,0773 g An.

Berechnet für $C_{17}H_{22}N_2O_4 . 2HCl . 2AnCl_3 . H_2O$:	Gefunden:
Au = 38,70 %.	38,44 %
	38,54

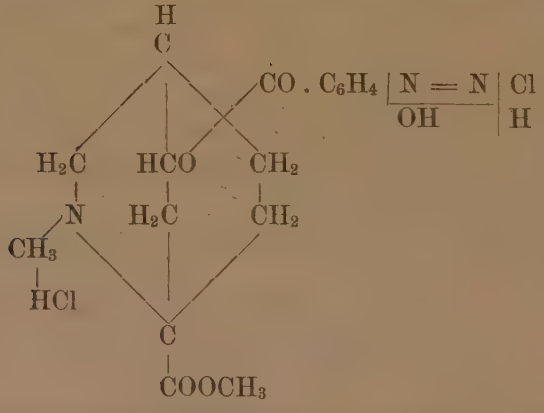
Das m-Amido-R-Cocain ist eine verhältnissmässig sehr beständige Verbindung. Es eignet sich in ausgezeichneter Weise dazu, eine ganze Reihe der verschiedensten im Benzolkern substituirten R-Cocaine darzustellen.

Zunächst wurde der Versuch gemacht, nach der bekannten Griess'schen Reaction die Amidogruppe des m-Amido-R-Cocains gegen Hydroxyl auszutauschen. Die Reaction verlief ganz nach Wunsch und gelangte ich auf diesem Wege zum

m-Oxy-R-Cocain.



Darstellung: Amido-R-Cocain wird mit der für drei Moleküle berechneten Menge verdünnter Salzsäure gelöst und mit der für ein Molekül berechneten Menge Natriumnitrit vorsichtig unter Benützung der Tüpfelprobe mit Jodkalium-Stärkepapier diazotirt. In der wässrigen Lösung befindet sich dann das salzsaure Diazo-Cocainchlorid:



Erwärmt man nun die Diazolösung vorsichtig, so entweicht der Stickstoff, die Flüssigkeit färbt sich dunkelroth und es bleibt das gebildete salzsaure Oxycocain in Lösung. Es ist nachtheilig bei der Zersetzung des Cocaindiazochlorid, die Flüssigkeit zu lange im Sieden zu erhalten. Ist aller Stickstoff entfernt, lässt man erkalten und fällt das Oxycocain durch Zusatz von Sodalösung oder besser von viel festem Kalium-Carbonat aus. Dasselbe wird mit Chloroform oder Aether, in welchem es sich mit dunkelrother Farbe auflöst, extrahirt. Da beim Verdunsten des rohen Aetherextraktes lediglich eine rothe,

schmierige Materie hinterblieb, wurde die ätherische Lösung zunächst einer Reinigung mit Thierkohle unterzogen. Da überschüssige Kohle jedoch hartnäckig Oxycocain zurückhält, wurde die Behandlung mit Thierkohle unter Anwendung der Vorsicht ausgeführt, dass man die rohe, ätherische Oxycocainlösung nur mit wenig Kohle kochte, abfiltrirte und die Operation nun mehrere Male wiederholte. Schliesslich erhält man so eine klare Lösung, welche, mit $CaCl_2$ getrocknet, nach dem Abdestilliren des Aethers wieder ein schwach gelblich gefärbtes Oel hinterlässt. Beim Reiben mit einem spitzen Glasstab liess sich dasselbe zur Krystallisation anregen und erstarrte allmählich vollständig. Es liess sich dann aus Benzol und noch besser aus verdünntem Alkohol umkrystallisiren. Es bildet radial gruppirte Prismen vom Schmelzpunkt 82°, die dem Amido-R-Cocain sehr ähnlich sehen.

Analyse: 0,2768 g Substanz gaben

$CO_2 = 0{,}6504$ g $\quad H_2O = 0{,}1665$ g

entsprechend $C = 0{,}1774$ g $\quad H = 0{,}0185$ g.

0,2107 g Substanz gaben 8,6 ccm feuchten N.

Bar. cor. 718 mm t = 14°.

Berechnet für $C_{17}H_{21}NO_5$:	Gefunden:
C = 63,94 %	64,10 %
H = 6,58	6,68
N = 4,38	4,53

Das salzsaure Salz ist leicht rein darstellbar durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in die ätherische Lösung des reinen Alkaloids. Es lässt sich aus wenig absolutem Alkohol, besser aus einem Gemisch von Alkohol und Ligroin umkrystallisiren und schmilzt unter Zersetzung bei 201°, jedoch erweicht es schon bei 153°.

Analyse: 0,2011 g Substanz gaben 0,0812 g AgCl.

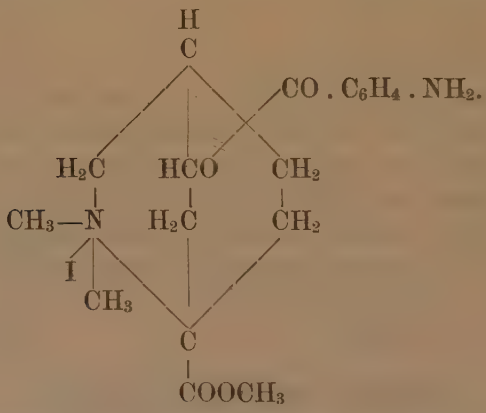
Berechnet für $C_{17}H_{21}NO_5.HCl$:	Gefunden:
Cl = 9,98 %	9,99 %.

Jodmethylat des Amido-R-Cocain.

Die Einwirkung von Jodmethyl auf Amido-R-Cocain nimmt einen sehr verschiedenen Verlauf, je nachdem man in der Wärme oder Kälte operirt. Lässt man einen Ueberschuss von Jodmethyl (4 Mol. CH_3I auf 1 Mol. Amido-Cocain) in alkoholischer Lösung im geschlossenen Rohr bei 100° mehrere Stunden einwirken, so scheidet sich ein dunkelrothbraun gefärbtes Oel ab. Eine geringe Menge desselben bleibt jedoch im Alkohol gelöst. Entfernt man es aus dem Rohr und verdampft den Alkohol, so kann man nach einigem Reiben mit einem

Glasstab und darauf folgendem Digeriren mit Essigäther das Produkt in fester Form als braunrothen Körper erhalten. Derselbe zieht jedoch an der Luft sofort Wasser an und verschmiert. In Folge dessen wurde das Jodmethylat mittelst Chlorsilber in das Chlormethylat übergeführt; dadurch wurde jedoch nichts verbessert, denn das Chlormethylat war genau so hygroscopisch wie das Jodmethylat. Beide lösen sich leicht in Wasser. Auf Zusatz von Gold- oder Platinchlorid zur wässrigen Lösung des Chlormethylats fällt das Gold- resp. Platin-Doppelsalz aus. Beide liessen sich jedoch nicht ohne Zersetzung umkrystallisiren.

Ganz anders gestaltet sich die Einwirkung von Jodmethyl auf Amido-R-Cocain, wenn man, ohne zu erwärmen, die Körper in alkoholischer Lösung in der Kälte auf einander reagiren lässt. Es krystallisirte dann nach 24 Stunden eine weisse Verbindung aus, deren Schmelzpunkt bei 197—198° liegt. Die Analysen zeigten, dass diese neue Verbindung durch Addition eines Moleküls CH_3I an das Amido-R-Cocain entstanden ist. Man wird wohl nicht irre gehen, wenn man annimmt, dass sich das Jodmethyl an den Methylpiperidin-Stickstoff addirt hat:



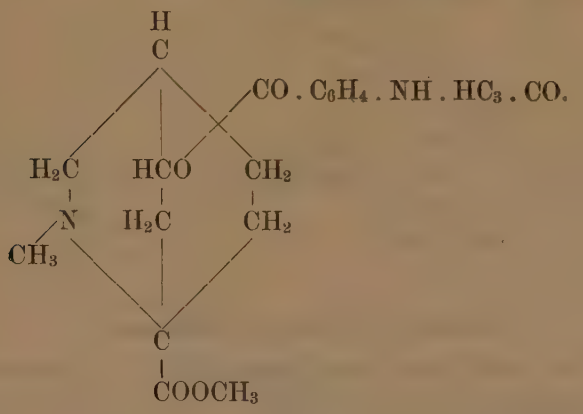
Das Amido-R-Cocainjodmethylat gab bei der Analyse folgende Resultate:

0,1551 g Substanz gaben $CO_2 = 0{,}2640$ und $H_2O = 0{,}0837$ g.
0,2234 g gaben nach Carius 0,1156 g AgI i. e. I = 0,0625.

Berechnet für $C_{17}H_{22}N_2O_4 . CH_3I$:	Gefunden:
C = 46,95 %	46,42 %
H = 5,43	5,99
I = 27,60	27,96

Was nun die Funktion der Amidogruppe betrifft, so kann diese, wie schon im theoretischen Theil erwähnt wurde, grossen Einfluss auf die Giftwirkung einer gewissen Verbindung ausüben. Allgemeine Beobachtung lehrt, dass Einführung einer zweiten Amidogruppe den Grad der Giftigkeit erhöht; wird aber ein Säureradical in dieselbe eingeführt, so wird die Giftwirkung abgeschwächt. Beispiele wurden in der Einleitung schon angeführt. Um nun diese Folgerung durch einige weitere Beispiele zu stützen, wurde der Versuch gemacht, im Amido-Cocain ein Wasserstoffatom der Amidogruppe durch verschiedene Säurereste zu ersetzen, und lag es dann nahe, zuerst einen Körper, von dem man erwarten dürfte, dass er wieder wie R-Cocain wirken sollte, d. h. das

Acetyl-m-Amido-R-Cocain



darzustellen. 2 g reines m-Amido-R-Cocain werden in Essigäther gelöst und unter gutem Rühren oder Schütteln 0,49 g Acetylchlorid in Essigäther tropfenweise zugegeben. Es scheidet sich dabei das in Essigäther unlösliche salzsaure Salz des Acetyl-m-Amido-R-Cocain in Flocken ab. Der Umstand, dass sich bei dieser Reaction sofort ein salzsaures Salz ausscheidet, ist darauf zurückzuführen, dass ein Wasserstoffatom der Amidogruppe des Amido-Cocains mit dem Chlor des Acetylchlorids unter Bildung von Salzsäure reagirt und dass letztere sich sofort an den Piperidin-Stickstoff anlagert. Ein Ueberschuss von Acetylchlorid ist sorgfältig zu vermeiden. Nach einigem Stehen saugt man ab, wäscht mit Essigäther nach und trocknet. So erhalten ist das Salz sofort analysenrein und schmilzt bei 196—197°. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol und fällt auf Zusatz von Ligroin zur alkoholischen Lösung in kleinen Blättchen aus.

Analyse: 0,1400 g gaben 0,0504 g AgCl.

Berechnet für $C_{19}H_{24}N_2O_5$.HCl:	Gefunden:
Cl = 8,95 %	8,91 %.

Das freie Acetyl-m-Amido-R-Cocain wird aus der wässrigen Lösung seines salzsauren Salzes mittelst Soda abgeschieden. Man extrahirt es mit Aether. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt es als ein schwach gelbgefärbtes Oel, das nach mehrwöchentlichem Stehen an der Luft bei öfterem Reiben fest erhalten wurde. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol scheidet es sich wegen seines niedrigen Schmelzpunktes, der bei 44—45° liegt, bei Sommertemperatur stets ölförmig aus, jedoch erstarrt es nach längerem Stehen wieder krystallinisch.

Analyse: 0,1775 g Substanz gaben

CO_2 = 0,4132 und H_2O = 0,1089 g

entsprechend C = 0,1127 und H = 0,0121 g.

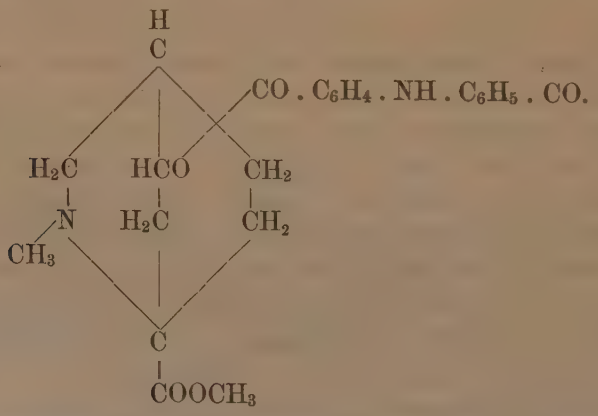
0,1233 g gaben 8,8 ccm N.

Bar. cor. = 718 mm t = 14°.

Berechnet für $C_{19}H_{24}N_2O_5$.:	Gefunden:
C = 63,33 %	63,49 %
H = 6,66	6,81
N = 7,77	7,94

Benzoyl-m-Amido-R-Cocain.

Dasselbe wurde nach ganz dem gleichen Verfahren wie das Acetyl-m-Amido-R-Cocain dargestellt.



Das salzsaure Salz fällt ebenfalls aus beim Zusammenbringen von Amido-Cocain mit Benzoylchlorid in essigätherischer Lösung wie

das Acetyl-Amido-Cocain-Hydrochlorat. Es unterscheidet sich jedoch wesentlich von letzterem in Bezug auf seine Löslichkeitsverhältnisse. In Wasser und Sprit ist es viel schwerer löslich als das entsprechende Acetylderivat. Aus Sprit krystallisirt es in feinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 216—217°. Noch viel schwerer löslich als das Hydrochlorat ist das salpetersaure Salz des Benzoyl-m-Amido-R-Cocain, welches aus heissem Wasser in prachtvollen, seideglänzenden Blättchen krystallisiert.

Die freie Base wurde aus dem Hydrochlorat dargestellt durch Abscheiden derselben aus der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes und Extrahiren mit Aether. Beim Verdunsten des letzteren blieb sie ölförmig zurück. Nach sechswöchentlichem Stehen an der Luft und im Exsiccator war das erhaltene Oel noch nicht erstarrt. In Folge dessen wurde das Hydrochlorat analysirt.

0,1740 g Substanz gaben 0,055 g Ag Cl.

0,1429 g Substanz gaben CO_2 = 0,3292 und H_2O = 0,0772 g.

0,1994 g gaben 11 ccm N.

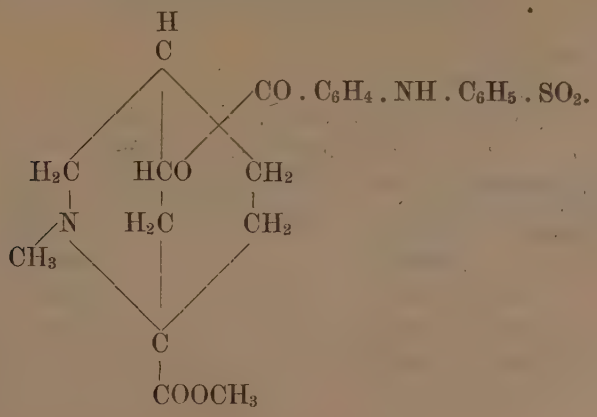
Bar. 735 mm t = 19°; Spannung der Kalilauge 11,2 mm.

Vol. reduzirt auf 0° und 760 mm = 9,79 ccm.

Berechnet für $C_{24}H_{26}N_2O_5 . HCl$:	Gefunden:
C = 62,81 %	62,84 %
H = 5,88	5,94
N = 6,10	6,11
Cl = 7,74	7,75

Benzolsulfamido-Cocain.

Es gelingt auch, ähnlich wie bei den schon beschriebenen Acetyl- und Benzoylderivaten, durch Einwirkung von Benzolsulfosäurechlorid auf m-Amido-R-Cocain das Benzolsulfamido-Cocain



darzustellen. Das salzsaure Salz derselben fällt aber in diesem Falle beim Zusammenbringen der Componenten in Essigätherlösung nicht aus; es ist deshalb vortheilhaft, die Lösungen der beiden in Reaktion tretenden Körper möglichst concentrirt zu machen. Ist das Benzolsulfochlorid völlig in die Essigätherlösung des Amido-Cocains eingetragen, so lässt man kurze Zeit stehen und fällt dann das gebildete salzsaure Salz des neuen Körpers mit Aether aus. Das so erhaltene Salz kann durch Umkrystallisiren aus einem Gemisch von Alkohol und Ligroin gereinigt werden. Es erweicht schon bei 80—82° und schmilzt unter Zersetzung und Gasentwickelung bei 130—132°.

Analyse: 0,1709 g Substanz gaben 0,0485 g AgCl.

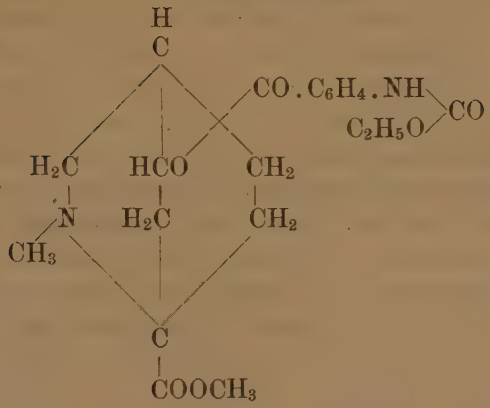
Berechnet für $C_{23}H_{27}N_2O_6S.HCl$:	Gefunden:
Cl = 7,17 %	6,96 %.

Die freie Base stellt man entweder aus dem Hydrochlorat dar oder, was bequemer ist, auf directem Wege, indem man Amiodo-R-Cocain mit einem Ueberschuss von Benzolsulfosäurechlorid im Oelbad 2—3 Stunden auf 115° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reactionsprodukt mit Sodalösung übergossen und einige Stunden stehen gelassen. Der Ueberschuss des Säurechlorids wird so in leicht lösliches benzolsulfosaures Natrium verwandelt und beim Extrahiren mit Aether geht das Alkaloid hernach in den letzteren über. Beim Abdampfen desselben bleibt es als sehr zäh-flüssiger Körper zurück, der jedoch bald, besonders beim Reiben mit dem Glasstab, fest wird. Beim Umkrystallisiren aus Aether oder aus verdünntem Alkohol erhält man ihn in kleinen gelblichen Blättchen vom Schmelzpunkt 69°.

Analyse: 0,1186 g Substanz gaben 7 ccm N.
Bar. cor. 714 mm t = 17°.
0,1601 g Substanz gaben
CO_2 = 0,3545 und H_2O = 0,0837
entsprechend C = 0,0967 und H = 0,0093.
0,1501 g Substanz gaben 0,0793 g $BaSO_4$. S = 0,0109.

Berechnet für $C_{23}H_{27}N_2O_6S$:	Gefunden:
C = 60,26 %	60,39 %
H = 5,67	5,80
N = 6,11	6,42
S = 6,98	7,26

Cocain - Urethan.



Aehnlich wie Hentschel das Phenylurethan durch Zusammenbringen von Chlorkohlensäureester mit Anilin und Wasser erhalten hat[1]), wurde versucht, durch Einwirkung desselben Reagens auf Amidococain zu einem Cocainurethan zu gelangen. Die Reaction verläuft in der That ganz glatt, wenn man zu einer Lösung von Amidococain in Essigäther tropfenweise genau die berechnete Menge Chlorkohlensäureester, der ebenfalls in Essigäther gelöst ist, zufliessen lässt. Hierbei entsteht sofort ein weisser Niederschlag des salzsauren Cocain-Urethans. Der Umstand, dass sich hier sofort ein salzsaures Salz bildet, ist ganz wie bei der Entstehung des salzsauren Acetyl-m-Amido-R-Cocain zu erklären. Uebrigens ist auch ein Ueberschuss von Chlorkohlensäureester bei der Reaction zu vermeiden, da sonst das gebildete Hydrochlorat leicht verschmiert. Nach beendigter Einwirkung lässt man kurze Zeit stehen, saugt das Salz dann rasch ab, löst in Wasser und zerlegt das Hydrochlorat zur Gewinnung der freien Base mit Soda. Nun extrahirt man mit Aether und trocknet die Lösung. Verjagt man schliesslich das Lösungsmittel, so bleibt ein beinahe farbloses Oel zurück, das nach längerem Stehen, zumal wenn man die Krystallisation durch Reiben mit einem spitzen Glasstab anregt, erstarrt. Das so erhaltene Alkaloid kann zur völligen Reinigung aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt werden. Schmelzpunkt 100—101 °.

Analyse: 0,3003 g Substanz gaben CO_2 = 0,6779 g und H_2O = 0,1838 g.

0,1590 g Substanz gaben 10,2 ccm N.

Bar. cor. 722 mm t = 13 °.

1) B. XVIII, 978.

Berechnet für $C_{20}H_{26}N_2O_6$.:	Gefunden:
C = 61,53 %	61,06 %
H = 6,66	6,79
N = 7,17	7,16

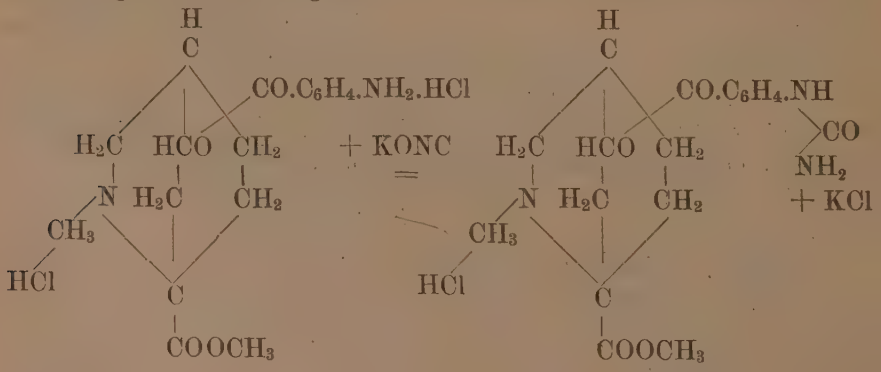
Das salzsaure Salz ist sehr leicht löslich in Methyl- und absolutem Alkohol, Eisessig und Chloroform. Schwer löslich in Benzol; unlöslich in Aether, Aceton, Essigäther. Man reinigt es am besten durch Lösen in absolutem Alkohol und Wiederausfällen durch Zusatz von Aceton oder Aether. Es schmilzt bei 214° unter Zersetzung.

Analyse: 0,2034 g Substanz gaben 0,067 g AgCl.

Berechnet für $C_{20}H_{26}N_2O_6$.HCl:	Gefunden:
Cl = 8,32 %	8,11 %.

Cocain-Harnstoff.

Im ersten Theil dieser Arbeit wurde auf die Veränderungen, die durch Einführung einer weiteren Amidogruppe in einen Körper in Bezug auf physiologische Wirkung hervorgerufen werden, aufmerksam gemacht. Um auch im Amidococain eine solche Veränderung vorzunehmen, d. h. den Stickstoff noch zu häufen, wurde die Darstellung eines Harnstoffs angestrebt. Die Methode zur Erreichung dieses Zweckes war nicht schwer zu finden. Man braucht ja nur sich der Umlagerung des Ammonium-Cyanats zum einfachen Harnstoff zu erinnern. Die Erwartung, dass das salzsaure Amidococain, mit Kaliumcyanat in wässriger Lösung zusammengebracht, sich zu einem monosubstituirten Harnstoff umlagern würde, wurde realisirt. Die Umlagerung ist nach zwei- bis dreitägigem Stehen vollkommen. In der Lösung befindet sich dann der salzsaure Harnstoff, der sich im Sinne folgender Gleichung bildet:



Zur Isolirung des freien Harnstoffs macht man mit Soda alkalisch und extrahirt mit Aether, in welchem er schwer löslich ist.

Wie beim Amido-R-Cocain hat die Anwendung von Aether als Lösungsmittel den Vortheil, dass beim Verjagen desselben der Harnstoff gleich fest erhalten wird. So dargestellt, erhält man ihn als weissen, aus winzigen schuppigen Kryställchen bestehenden Körper. Zur weiteren Reinigung krystallisirt man am besten aus wasserfreiem Aether um. Schmelzpunkt 72°.

Analyse: 0,1307 g Substanz gaben CO_2 = 0,2860 und H_2O = 0,0765 g.

0,2102 g Substanz gaben 22,2 ccm N.

Bar. cor. 719 mm t = 12°.

Berechnet für $C_{18}H_{23}N_3O_5$.:	Gefunden:
C = 59,83 %	59,67 %
H = 6,37	6,50
N = 11,63	11,84

Das Hydrochlorat ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich. Man erhält es sofort analysenrein, wenn man es aus der ätherischen Lösung des Cocainharnstoffs durch Einleiten von trockner Salzsäure ausfällt. Das Salz schmilzt unter Zersetzung bei 135°.

Analyse: 0,2212 g Substanz gaben 0,0812 g AgCl.

Berechnet für $C_{18}H_{23}N_3O_5$.HCl:	Gefunden:
Cl = 8,93 %	9,04 %.

Cocainphenylthio-Harnstoff.

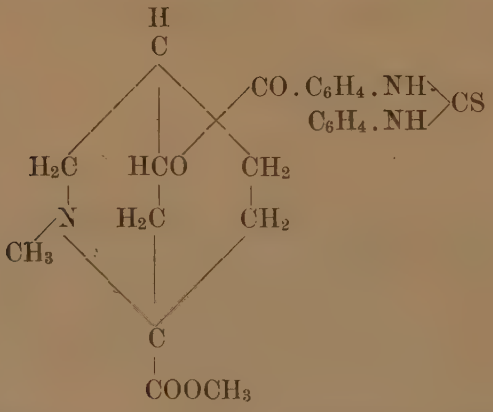
Auf Grund der Aehnlichkeit, welche Amidococain im Verhalten gegen Chlorkohlensäureester mit Anilin zeigte, lag die Vermuthung nahe, dass das Amidococain mit Phenylsenfoel in ähnlicher Weise reagiren würde, wie Anilin auf Phenylsenfoel wirkt. Ein gewisses Interesse gewann diese Reaction dadurch, dass man hoffen durfte, mittelst derselben auf bequeme und leichte Weise Schwefel in das Cocainmolekül einzuführen.

Anilin und Phenylsenfoel geben bekanntlich schon beim Zusammenbringen ohne äussere Anregung unter Wärmeentwicklung Sulfocarbanilid:

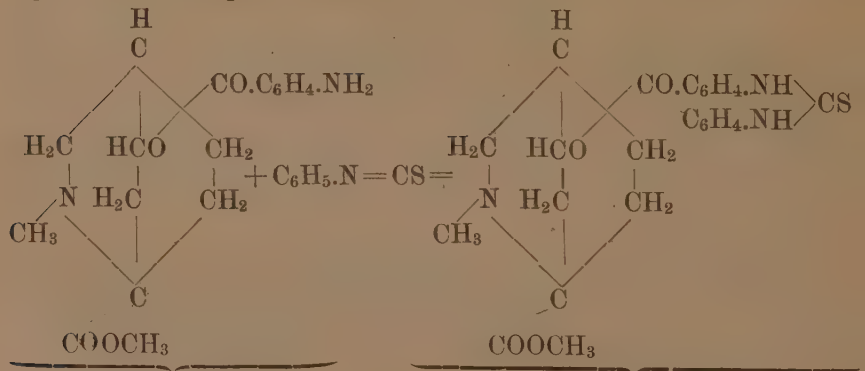
$$C_6H_5.N = CS + C_6H_5.NH_2 = \begin{matrix} C_6H_5.NH \\ C_6H_5.NH \end{matrix}\!\!>\!CS$$

Mit solcher Leichtigkeit findet nun die Einwirkung des Phenylsenfoels auf das Amido-R-Cocain freilich nicht statt; um eine Reaction zu erzielen, muss man die Componenten vielmehr während mehrerer Stunden einer Temperatur von 100° aussetzen. Zur Darstellung

dieses schwefelhaltigen Cocainderivats bringt man Amidococain und Phenylsenfoel in molekularen Mengen zusammen und erhitzt im Wasserbad circa drei Stunden. Beim Erkalten erstarrt das Produkt, welches gewöhnlich röthlich gefärbt ist. Dasselbe wird mit Aether gewaschen, um etwa unverändertes Phenylsenfoel zu entfernen, und aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. So erhalten stellt es ein aus mikroskopischen Kryställchen zusammengesetztes grauweisses Pulver dar. Beim Erhitzen fängt die Substanz bei 176° an zusammenzusintern und schmilzt schliesslich bei 190—193°. Dem Cocainphenylthio-Harnstoff muss folgende Formel zukommen:



Die Reaction, die hier stattgefunden hat, verlief also im Sinne folgender Gleichung:



Amido-Cocain. Cocainphenylthio-Harnstoff.

Analyse: 0,0794 g Substanz gaben CO_2 = 0,1862 und H_2O = 0,0434 g.

0,1768 g gaben 15 ccm N.

Bar. cor. 734 mm t = 19°. V_0 = 13,33 ccm.

0,1893 g Substanz gaben 0,0990 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{24}H_{27}N_3O_4S$.:	Gefunden:
C = 63,57 %	63,85 %
H = 5,96	6,04
N = 9,27	9,44
S = 7,06	7,18

Leider konnte die physiologische Wirkung dieses schwefelhaltigen Cocainderivats nicht untersucht werden, weil keine Salze desselben erhalten werden konnten und das Alkaloid selbst in Wasser unlöslich ist. Alkoholische wie wässrige Salzsäure lieferten kein Hydrochlorat. Salpetersäure, Schwefelsäure und auch Weinsäure löst die Verbindung ebenso wenig auf.

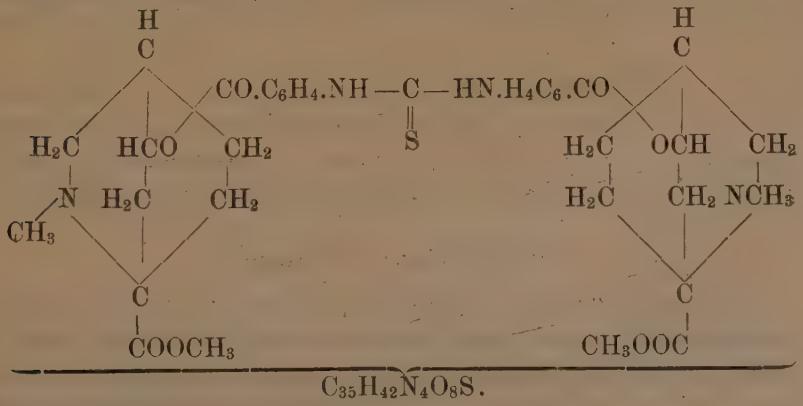
Dass diese Unfähigkeit, Salze zu bilden, nicht etwa dadurch verursacht wird, dass das Phenylsenfoel sich am Stickstoff des Kerns anlagert, wurde dadurch bewiesen, dass Cocain selbst sich nicht mit Phenylsenfoel verbindet. Nach dreistündigem Erwärmen konnten die beiden Bestandtheile fast quantitativ wieder isolirt werden.

Dicocainsulfo-Harnstoff.

Ein drittes schwefelhaltiges Cocainderivat entsteht, wenn man Schwefelkohlenstoff auf Amido-R-Cocain zur Einwirkung bringt. Lässt man Anilin auf CS_2 in alkoholischer Lösung unter Rückfluss auf dem Wasserbad längere Zeit einwirken, so entsteht Sulfocarbanilid. [1])

$$CS_2 + 2\,NH_2 . C_6H_5 = \begin{matrix} C_6H_5 . NH \\ C_6H_5 . NH \end{matrix}\!\!>\!CS + H_2S$$

Genau in derselben Weise reagiren auch zwei Moleküle Amido-R-Cocain mit einem Molekül CS_2 unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff auf einander, wobei Dicocainsulfo-Harnstoff entsteht.



$C_{35}H_{42}N_4O_8S$.

1) B. XIX, 1821.

Zur Darstellung desselben löst man Amidococain in absolutem Alkohol auf, fügt einen Ueberschuss von CS_2 hinzu und lässt die Flüssigkeit circa 12—15 Stunden auf dem Wasserbad rückfliessend sieden. Es ist hierbei noch zu bemerken, dass das Arbeiten in verdünnter Lösung die Ausbeute sehr beeinträchtigt. Am besten ist es, die zum Lösen des Amidococains gerade ausreichende Menge absoluten Alkohols zu verwenden. Nach beendigtem Kochen werden Alkohol und Schwefelkohlenstoff verjagt, wobei eine sehr zähflüssige, etwas schmierige Masse zurückbleibt, die beim Reiben mit einem Glasstab in wenigen Minuten fest wird. Dieselbe wird dann unter Erwärmen in wenig absoluten Alkohol aufgenommen. Auf Zusatz von einigen Tropfen Wasser fällt das Produkt beim Erkalten als feines, gelblich gefärbtes Pulver aus. Ist man mit der Zugabe von Wasser nicht vorsichtig genug, so scheidet sich der Körper wieder schmierig aus. Derselbe schmilzt unter vorherigem Erweichen bei 63°. Auch der Dicocainsulfo-Harnstoff ist nicht befähigt, Salze zu bilden. Weder mit Mineral- noch mit organischen Säuren, z. B. Weinsäure, konnten Salze erhalten werden. Auf seine physiologische Untersuchung musste deswegen verzichtet werden.

Analyse des Dicocainsulfo-Harnstoff:

0,2436 g Substanz gaben CO_2 = 0,5533 g und H_2O = 0,1377.

0,1848 g Substanz gaben 13,8 ccm N.

Bar. cor. = 719 mm t = 12°.

0,1673 Substanz gaben 0,0584 $BaSO_4$ entsprechend S = 0,008.

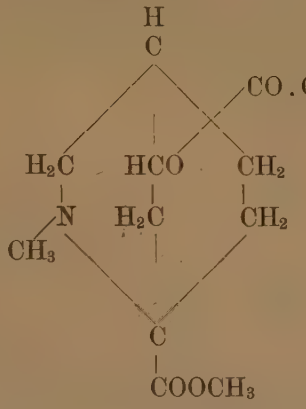
Berechnet für $C_{35}H_{42}N_4O_8S$:	Gefunden:
C = 61,94 %	62,07 %
H = 6,19	6,29
N = 8,25	8,38
S = 4,71	4,78

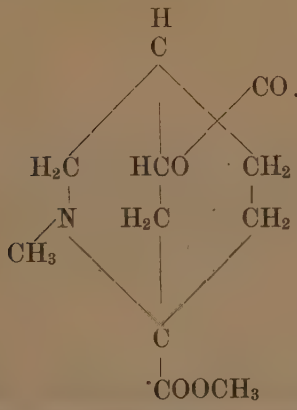
Mit welcher Absicht und zu welchem Zweck die Darstellung einiger Cocainderivate, die Farbstoffcharakter besitzen sollten, unternommen wurde, ist schon früher (Einleitung p. 24) besprochen worden. Der erste Versuch in dieser Richtung geschah mit Dimethylanilin.

Cocainazodimethyl-Anilin.

Tertiäre Amine geben mit Diazoverbindungen bekanntlich direkt Amidoazokörper. Amido-R-Cocain wurde mit der für drei Moleküle berechneten Menge verdünnter Salzsäure versetzt und durch tropfenweises Zugeben von Natrium-Nitrit (1 Mol.) unter Eiskühlung genau

in der beim Oxy-Cocain beschriebenen Weise diazolirt. Zu der so entstandenen Lösung von Diazococainchlorid wurde ein Molekül $C_6H_5 . N . (CH_3)_2$ gegeben. Es tritt sofort violette Färbung ein. Nach halbstündigem Stehen in der Kälte (Eis) setzt man Eisessig zu und hernach Natrium-Acetat. Dabei scheidet sich der Farbstoff als rother Niederschlag in Flocken ab. Man saugt ab, presst auf Thon, trocknet und krystallisirt ihn aus Alkohol um. Man erhält so den Farbstoff





in ziegelrothen Blättchen vom Schmelzpunkt 220°, deren Farbe beim Aufbewahren bald dunkler wird.

Analyse: 0,1108 g Substanz gaben $CO_2 = 0{,}2698$ und $H_2O = 0{,}0675$ g.

0,0868 g gaben 10 ccm N.

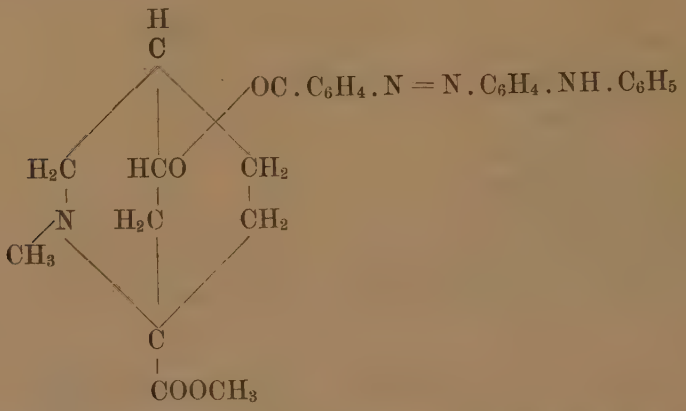
Bar. cor. 714 $t = 17°$.

Berechnet für $C_{25}H_{30}N_4O_4$:	Gefunden:
C = 66,66 %	66,42 %
H = 6,66	6,82
N = 12,44	12,54

Das salzsaure Salz des Farbstoffs, welches sich leicht durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure zur freien Farbbase darstellen lässt, ist in Wasser mit dunkelblau-violetter Farbe löslich.

Cocainazodiphenyl-Amin.

Amido-Cocain wird diazotirt und zur stark abgekühlten Diazolösung nach circa einer halben Stunde ein Molekül-Diphenylamin in alkoholischer Lösung zugegeben. Nach ein- bis zweitägigem Stehen hat sich der Farbstoff



vollständig abgeschieden. Durch Zusatz von essigsaurem Natron zur Mutterlauge konnte nur noch eine ganz minimale Menge unreinen Produkts erhalten werden. Mach dem Absaugen und Trocknen auf Thon wurde der Farbstoff aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt und dabei in dunkelrothen Blättchen vom Schmelzpunkt 172—173° erhalten.

Dieser Körper bildet ein in alkoholischer und concentrirt wässriger HCl existenzfähiges Hydrochlorat, das aber beim Versuch, dasselbe zu isoliren, sofort dissociirt. Auch beim längeren Stehen der Lösung findet Dissociation statt und war auch desshalb, wegen Mangel an einer beständigen wasserlöslichen Verbindung dieses Körpers, eine physiologische Untersuchung nicht zugänglich.

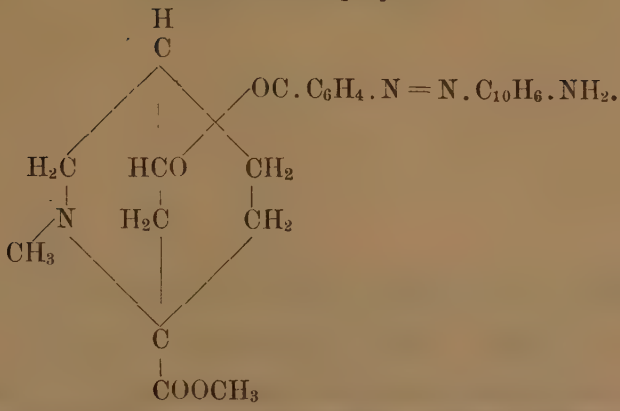
Analyse: 0,1078 g Substanz gaben CO_2 = 0,2750 g und H_2O = 0,0603 g.

0,1122 g Substanz gaben 11,8 ccm N.

Bar. cor. 710 mm t = 18°.

Berechnet für $C_{29}H_{30}N_4O_4$.:	Gefunden:
C = 69,87 %	69,66 %.
H = 6,02	6,24
N = 11,24	11,31

Cocainazo-α-Naphtylamin.



0,5 g Amido-R-Cocain wurden in 0,43 g 39proc. Salzsäure (3 Mol.) und wenig Wasser gelöst und durch Zusatz von 0,1 g reinem Natrium-Nitrit diazotirt. Zur Diazolösung werden unter guter Kühlung 0,22 g α-Naphtylamin, in Alkohol gelöst, zugegeben. Es entsteht sofort eine dunkelviolette Lösung, aus der sich nach zweitägigem Stehen nichts abgeschieden hatte. Dieselbe wurde mit Wasser verdünnt und viel essigsaures Natrium zugegeben, wobei die freie Farbbase in schönen rothen Flocken ausfiel. Sie wurde abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und auf Thon getrocknet. Die Salze dieses Farbstoffes, die sich auf Zugabe von Säure mit grosser Leichtigkeit bilden, sind, soweit ich sie untersucht habe, alle sehr leicht löslich, so dass es nicht gelang, den Farbstoff durch Umkrystallisiren der Salze zu reinigen. Da sich die Farbbase selbst ebenfalls nicht umkrystallisiren liess, wurde dieselbe schliesslich in ihrem ursprünglichen Zustande verbrannt. Die Resultate der Analyse beweisen, dass die direkt ausgefällte Farbbase, deren Schmelzpunkt bei 113—114° liegt, schon ein sehr reiner Körper ist.

0,1680 g Substanz gaben 19 ccm N.

Bar. cor. 710 mm t = 18°.

0,1523 g Substanz gaben CO_2 = 0,3850 g und H_2O = 0,0765 g entsprechend C = 0,1050 g und H = 0,0085 g.

Berechnet für $C_{27}H_{28}N_4O_4$.:	Gefunden:
C = 68,64 %	68,94 %
H = 5,93	5,58
N = 11,86	12,14

Das salzsaure Salz wurde mit alkoholischer Salzsäure dargestellt. Die wässrige Lösung desselben ist violett gefärbt.

Ergebnisse der physiologischen Untersuchung einiger in dieser Arbeit beschriebenen Körper.

Was die physiologische Wirkung der verschiedenen Cocainderivate betrifft, so ist vor Allem zu erwähnen, dass die anästhetische Function nur wenigen Cocainen zukommt, dass aber alle wahren Cocaine, in denen die Hydroxyl- und die Carboxylgruppe entsprechend besetzt sind, Leberalterationen specifischer Art hervorrufen.

Der Eintritt der Nitro-, Amido- und Oxygruppe schädigt die anästhetische Function, so dass z. B. das m-Oxy-R-Cocain kaum noch anästhesirend wirkt.

Nitro-R-Cocain ruft typische Leberveränderung hervor.

Amido-R-Cocain ruft weder Leberveränderung noch Anaesthesie hervor.

Die Einführung der Acetyl- und Benzoylgruppe in das Amido-R-Cocain restituirt die Wirkungsfähigkeit auf die Leber, wie folgende Versuche lehren.

A) HCl-Acetyl-m-Amido-R-Cocain.

Der Versuch wurde an einer Maus gemacht.

11./VII. 0,03 g pr. Cakes.
13./VII. 0,06 g.
16./VII. 0,10 g.
18./VII. getödtet.

Leber ganz charakteristisch, stark vergrössert und Weissfärbung.

B) HCl-Benzoyl-m-Amido-R-Cocain.

Maus $15^1/_2$ g.
21./VII. 0,066 g pr. Cakes.
23./VII. 0,100 g.
24./VII. krank; getödtet.

Leber stark vergrössert und charakteristische Weissfärbung.

Benzolsulfamido-Cocain schmeckt etwas bitterlich; erzeugt keine Spur von Anaesthesie.

Cocainurethan wirkt leberverändernd, stark anästhetisch (viel stärker wie Cocain) und toxisch.

Cocain-Harnstoff schmeckt bitter und zeigt keine Spur von Anaesthesie.

Cocainazodimethyl-Anilin ruft höchstens eine Andeutung des charakteristischen Gefühls hervor.

Cocainazo-α-Naphtylamin ruft bei Verfütterung keine Leberveränderung hervor. Der Farbstoff localisirt sich vorwiegend in Leber und Niere; von der Galle wird er ziemlich reichlich ausgeschieden. Er bewirkt deutliches, nicht zu starkes Betäubungsgefühl.